

ТОМ 18

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

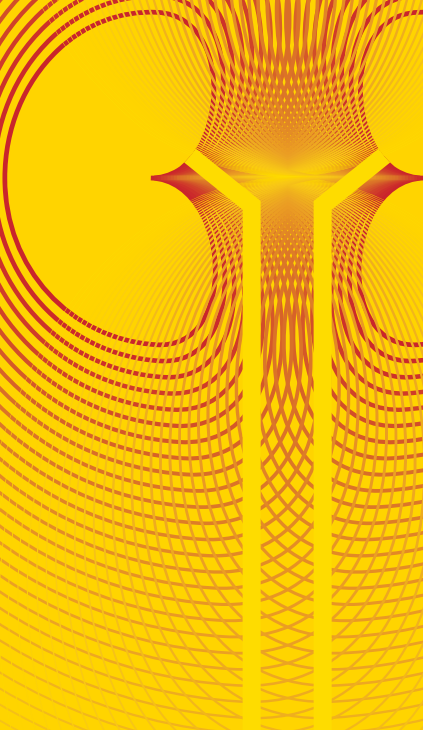
CANCER UROLOGY

2022

**Т-клеточный иммунный ответ
в модельных системах
почечно-клеточного рака**

**Выявляемость рака предстательной
железы при различных вариантах биопсии**

**Прогностическая роль локальной
концентрации цитокинов у больных
немышечно-инвазивным раком мочевого
пузыря**



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. 2022.
Том 18. № 4. 1–148
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.oncourology.abvpress.ru

4 **ТОМ 18**
'22

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)

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, член экспертного совета по онкологии, гематологии и клеточным технологиям Государственной Думы Российской Федерации (Москва, 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)

Монсеенко 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)

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Красный Сергей Анатольевич, академик Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

Моно Пьер, профессор Университета Гренобля им. Ж. Фурье (Франция), руководитель отделения урологии АО «Ильинская больница» (Москва, Россия)

Поляков Сергей Львович, д.м.н., 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)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)
Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED
JOURNAL

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

The aim of the edition is to inform the experts on oncologic urology about achievements in this area, to build understanding of the necessary integrated interdisciplinary approach in therapy, alongside with urologists, combining efforts of doctors of various specialties (cardiologists, pediatricians, 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. Kirichek
akirdoctor@gmail.com
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

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

Project Manager A.I. Belikova
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ФС 77–36986
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkourologiya".
The editorial board is not
responsible for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

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

Cancer urology. 2022.
Vol. 18. No 4. 1–148
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow,
127273.

4000 copies. Free distribution.
www.oncourology.abvpress.ru

4 VOL. 18
'22

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

Alyayev, 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 Ya., 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)

Kamolov, Bakhodur Sh., MD, PhD, Executive Director of Russian Association of Oncological Urology, member of the Expert Board on Oncology, Hematology and Cell Technologies of the State Duma of the Russian Federation (Moscow, 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)

Krasny, Sergey A., Academician of the National Academy of Science of Belarus, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Republic of Belarus)

Monod, Pierre, MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urology, Ilynskaya Hospital (Moscow, Russian Federation)

Polyakov, Sergey L., MD, PhD, Director of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (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 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 Medical and Biological Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

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

Perlin, Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional 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	14
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>А.Ю. Кузеванова, О.А. Халмурзаев, А.А. Борунова, Н.В. Апанович, Т.Н. Заботина, А.А. Алимов, В.Б. Матвеев, А.В. Карпунин</i> Анализ действия Т-лимфоцитов периферической крови больного на клетки почечно-клеточного рака в модельных системах.	15
<i>В.Р. Латыпов, О.С. Попов, В.Н. Латыпова, С.И. Новиков, Д.Б. Ахмедов, О.С. Зебзеева</i> Результаты хирургического лечения злокачественных опухолей почки по материалам урологического отделения клиник Сибирского государственного медицинского университета	25

Рак предстательной железы

<i>В.С. Петов, Е.Ю. Тимофеева, А.К. Базаркин, А.О. Морозов, М.С. Тараткин, Т.М. Ганжа, С.П. Данилов, Я.Н. Чернов, А.Ф. Абдусаламов, А.В. Амосов, Д.В. Еникеев, Г.Е. Крупинов</i> Проспективное исследование выявляемости рака предстательной железы при выполнении мультипараметрической магнитно-резонансной/ультразвуковой fusion, стандартной и сатурационной биопсии	33
<i>С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, К.В. Сивак, О.Н. Скрыбин, В.В. Перепелица, А.С. Катунин, С.Ю. Яшева, А.С. Зайцев</i> Результаты радикальной простатэктомии при лечении местно-распространенного рака предстательной железы: клинические наблюдения	42
<i>Д.А. Андреев, А.А. Завьялов</i> Применение дельфийской методики при выборе критериев оценки качества лечения рака предстательной железы.	56

Рак мочевого пузыря

<i>Л.И. Белякова, А.Н. Шевченко, О.Г. Шульгина, А.Б. Сагакянц, Д.В. Бурцев, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова, Е.В. Филатова, В.К. Хван, И.А. Хомутенко</i> Локальная концентрация цитокинов у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с низким злокачественным потенциалом с учетом различной степени рецидивирования.	63
--	----

Рак полового члена

<i>Е.А. Метелькова, П.В. Нестеров, Э.В. Гуринов, А.В. Ухарский</i> Видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия при раке полового члена.	72
---	----

Опухоли яичка

<i>Э.М. Мамижеев, М.В. Беркут, Д.И. Румянцев, Н.А. Щекутеев, Н.Ф. Кротов, А.М. Сигаев, Н.И. Подвигина, Д.В. Некрасов, А.К. Носов</i> Программа раннего восстановления при хирургическом лечении больных с герминогенными опухолями яичка: опыт специализированного стационара	81
--	----

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

<i>Ю.В. Козина, Е.В. Слепов, О.В. Кашаева, А.Ю. Павленко, Р.А. Зуков</i> Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения.	93
---	----

ОБЗОРЫ

Р.Н. Мустафин

Вероятная роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах 99

А.А. Пулатова, С.Н. Димитриади, Д.С. Кутилин, Т.А. Зыкова, А.Н. Шевченко, С.И. Гончаров, В.К. Хван

Генетические и эпигенетические особенности немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у больных, инфицированных вирусом папилломы человека: обзор литературы 108

С.В. Котов, Р.И. Гуспанов, А.Л. Хачатрян, С.А. Пульбере, Ш.М. Саргсян, А.К. Журавлева

Применение резекции en-bloc стенки мочевого пузыря с опухолью при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 120

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

С.А. Замятнин, И.С. Гончар

Солитарный метастаз рака почки в грудном отделе позвоночника: случай из практики. 129

В.И. Широкоград

Рецензия на статью «Солитарный метастаз рака почки в грудном отделе позвоночника: случай из практики» 134

А.А. Кельн, Д.Г. Алифов, А.В. Ратобольских, М.А. Засорина, Л.В. Волынкина, А.В. Купчин, В.Г. Новоселов,

А.В. Вайрадян, М.С. Шведский

Прогрессирующий рак предстательной железы с метастазированием в уретру: клинический случай 136

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

О.Б. Карякин

Рак мочевого пузыря: что нового в 2021–2022 гг. 141

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Александра Васильевича Карпухина 147

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 148

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

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>A.Yu. Kuzevanov, O.A. Khalmurzaev, A.A. Borunova, N.V. Apanovich, T.N. Zabolina, A.A. Alimov, V.B. Matveev, A.V. Karpukhin</i>	
Study of the action of peripheral blood T-lymphocytes on renal cell carcinoma cells in model systems	15
<i>V.R. Latypov, O.S. Popov, V.N. Latypova, S.I. Novikov, D.B. Akhmedov, O.S. Zebzeeva</i>	
Results of surgical treatment of malignant kidney tumors based on the materials of urology departments of the Siberian State Medical University clinics	25

Prostate cancer

<i>V.S. Petov, E.Yu. Timofeeva, A.K. Bazarkin, A.O. Morozov, M.S. Taratkin, T.M. Ganzha, S.P. Danilov, Ya.N. Chernov, A.F. Abdusalamov, A.V. Amosov, D.V. Enikeev, G.E. Krupinov</i>	
Prospective study of prostate cancer detection using multiparametric magnetic resonance imaging ultrasound-guided fusion, standard, and saturation biopsy	33
<i>S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, K.V. Sivak, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, A.S. Katunin, S.Yu. Yasheva, A.S. Zaytsev</i>	
Outcomes of radical prostatectomy in treatment of locally advanced prostate cancer: clinical observations	42
<i>D.A. Andreev, A.A. Zavyalov</i>	
Using Delphi method in the development of a modern prostate cancer care quality indicators	56

Urinary bladder cancer

<i>L.I. Belyakova, A.N. Shevchenko, O.G. Shulgina, A.B. Sagakyants, D.V. Burtsev, E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, E.V. Filatova, V.K. Khvan, I.A. Khomutenko</i>	
Local cytokine concentration in patients with non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with varying rates of recurrence	63

Penile cancer

<i>E.A. Metelkova, P.V. Nesterov, E.V. Gurin, A.V. Ukharskiy</i>	
Video endoscopic inguinofemoral lymphadenectomy in penile cancer	72

Testicular tumors

<i>E.M. Mamizhev, M.V. Berkut, D.I. Rumyantseva, N.A. Shchekuteev, N.F. Krotov, A.M. Sigaev, N.I. Podvigina, D.V. Nekrasov, A.K. Nosov</i>	
Enhanced recovery program in surgical treatment of patients with germ cell tumors of the testicle: experience of a specialized hospital	81

UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

<i>Yu.V. Kozina, E.V. Slepov, O.V. Kashaeva, A.Yu. Pavlenko, R.A. Zukov</i>	
Sodium deoxyribonucleate effects on the status of cervical cancer patients after radiotherapy	93

REVIEWS

*R.N. Mustafin***The probable role of retroelements in the development of Wilms' tumor in chromosomal syndromes 99***A.A. Pulatova, S.N. Dimitriadi, D.S. Kutilin, T.A. Zykova, A.N. Shevchenko, S.I. Goncharov, V.K. Khvan***Genetic and epigenetic characteristics of non-muscle invasive and muscle invasive bladder cancer in patients infected by human papillomavirus: literature review. 108***S.V. Kotov, R.I. Guspanov, A.L. Khachatryan, S.A. Pulbere, Sh.M. Sargsyan, A.K. Zhuravleva***En bloc resection of bladder wall with tumor in treatment of non-muscle invasive bladder cancer 120**

CLINICAL NOTES

*S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar***Solitary kidney cancer metastasis in the thoracic spine: case report 129***V.I. Shirokorad***Review of the article "Solitary renal cancer metastasis to the thoracic spine: case report" 134***A.A. Keln, D.G. Alifov, A.V. Ratobolskikh, M.A. Zazorina, L.V. Volynkina, A.V. Kupchin, V.G. Novoselov, A.V. Vayradyan, M.S. Shvedskiy***Progressive prostate cancer with metastasis in the urethra: clinical case. 136**

TOPICAL PROBLEM

*O.B. Karyakin***Bladder cancer: what's new in 2021–2022 141**

OBITUARY

In memory of Professor Aleksandr Vasil'evich Karpukhin 147**INFORMATION FOR AUTHORS 148**

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 2022 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 Д.А. Носову, профессору К.М. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широкограду, 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. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей 4-го выпуска журнала за 2022 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 2022, 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 D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2022.

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

Анализ действия Т-лимфоцитов периферической крови больного на клетки почечно-клеточного рака в модельных системах

А.Ю. Кузеванова¹, О.А. Халмурзаев², А.А. Борунова², Н.В. Апанович¹, Т.Н. Заботина², А.А. Алимов¹, 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: Анна Юрьевна Кузеванова anka.kuzevanka@yandex.ru

Введение. Внедрение современных методов иммунной терапии на основе препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, значительно повысило эффективность лечения. В то же время не у всех больных наблюдается ответ на такое лечение и надежные предиктивные маркеры отсутствуют. Создание модельной системы для оценки Т-клеточного иммунного ответа на опухоль представляется актуальной задачей.

Цель исследования – создание модельной системы для оценки Т-клеточного иммунного ответа на клетки рака почки больного.

Материалы и методы. Первичную культуру из опухолевой ткани светлоклеточного рака почки получали в стандартных стерильных условиях клеточного бокса. Фракцию Т-клеток периферической крови выделяли из мононуклеарных клеток. Активацию Т-клеток проводили с помощью антител к CD3 и CD28. Оценка изменения показателя «клеточный индекс» выполняли с применением биосенсорной технологии RTCA xCELLigence (ACEA Biosciences, США).

Результаты. Полученные клетки опухоли и фракцию Т-клеток от того же больного культивировали совместно в течение 24 ч, анализируя изменения численности клеточной популяции с интервалом 30 мин. Показано, что неактивированные Т-клетки не влияют на пролиферативные свойства культивируемых раковых клеток, в то время как активированные Т-клетки подавляли пролиферативные свойства раковых клеток, что связано с увеличением доли Т-клеток, несущих рецептор HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) вследствие активации. Оцениваемая опухольспецифичная активность Т-клеток может отсутствовать, проявляться частичным подавлением пролиферативных свойств или приводить к полной гибели опухолевых клеток. В последнем случае отсутствие таких клеток подтверждали методом проточной цитометрии.

Заключение. Разработанная система позволяет оценить эффективность действия иммунных Т-клеток для конкретного больного, в том числе в присутствии ингибиторов иммунных контрольных точек, что может быть использовано в качестве прогностической оценки при выборе средств лечения.

Ключевые слова: иммунный ответ, Т-клетка, почечно-клеточный рак, модель, иммунные контрольные точки

Для цитирования: Кузеванова А.Ю., Халмурзаев О.А., Борунова А.А. и др. Анализ действия Т-лимфоцитов периферической крови больного на клетки почечно-клеточного рака в модельных системах. Онкоурология 2022;18(4):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-15-24

Study of the action of peripheral blood T-lymphocytes on renal cell carcinoma cells in model systems

A.Yu. Kuzevanova¹, O.A. Khalmurzaev², A.A. Borunova², N.V. Apanovich¹, T.N. Zabolina², A.A. Alimov¹, V.B. Matveev², **A.V. Karpukhin¹**

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e 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: Anna Yu'evna Kuzevanova anka.kuzevanka@yandex.ru

Background. The introduction of immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors has significantly improve the effectiveness of kidney cancer treatment. Nevertheless, not all patients respond to such treatment and there are no reliable predictive markers. Therefore, the development of a model system for assessing the cellular immune response to a tumor seems to be an urgent task.

Aim. Development of a model to assess the T-cell immune response was the focus of this study.

Materials and methods. Primary tumor cell culture and peripheral blood T-cell fraction were obtained under standard sterile conditions. T-cell activation were performed via anti-CD3 and anti-CD28 antibodies. The cell index was assessed using the RTCA xCELLigence biosensor technology (ACEA Biosciences, USA).

Results. Tumor and T-cells from the same patient were cultured together to assess the growth rate of the tumor cell population. Measurements were taken at 30-minute intervals. The duration of observation was 24 hours. It has been shown that non-activated T-cells do not affect the proliferative properties of cultured cancer cells. On the contrary, activated T-cells suppressed the proliferative properties of cancer cells, which was associated with an increase in the proportion of T-cells carrying the HLA-DR receptor (CD3⁺HLA-DR⁺) because of activation. Tumor-specific T-cell activity can lead to three consequences: lack of effect, partial suppression of proliferative properties, and complete death of tumor cells. In the latter case, the absence of such cells was determined by flow cytometry.

Conclusion. The developed approach makes it possible to evaluate the cytotoxic properties of T cells in relation to tumor cells in a particular patient. The advantage of this method is that the measurement can be carried out in the presence of immune checkpoint inhibitors. The proposed method may be useful for evaluating the treatment regimen within the framework of personalized therapy.

Keywords: immune response, T-cell, renal cell carcinoma, model, immune checkpoints

For citation: Kuzevanova A.Yu., Khalmurzaev O.A., Borunova A.A. et al. Study of the action of peripheral blood T-lymphocytes on renal cell carcinoma cells in model systems. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-15-24

Введение

В России рак почки относится к заболеваниям, диагностируемым в достаточно позднем возрасте; средний возраст больных с впервые установленным диагнозом у мужчин — 61,2 года, у женщин — 64,5 года [1]. Летальность на первом году наблюдения составляет около 20 %, что обусловлено поздним выявлением заболевания у значительной части больных [2]. Лечение предусматривает различные варианты хирургического вмешательства с последующим выбором режима лекарственной терапии [3].

Отличительной особенностью злокачественной опухоли почки является ее чувствительность к иммунотерапии. В частности, лечение высокими дозами интерлейкина 2, известное с 1992 г., в ряде исследований обеспечивало полный ответ у 6 % больных, частичный ответ — у 9 % и стабилизацию заболевания — у 22 % [4].

Внедрение современных методов иммунной терапии на основе препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки (ИКТ), с одной стороны, значительно повысило эффективность лечения (например, доля объективных ответов в исследовании KEYNOTE-4 составила 59,3 % [5]), с другой — показало ограниченность наших знаний в области понимания механизмов, обеспечивающих противоопухолевую иммунную защиту организма.

На сегодняшний день известно, что для светлоклеточного почечно-клеточного рака характерен высокий, по сравнению с другими солидными опухолями, уровень инфильтрации CD8⁺-Т-клеток [6], функциональная активность которых регулируется комбинацией специфических рецепторов, экспрессирующихся на их поверхности, и цитокинами микроокружения опухоли [7]. В качестве основного молекулярного маркера для

предсказания эффективности действия ингибиторов ИКТ на опухоль было предложено использовать лиганд рецептора PD-1 — белок PD-L1, уровень экспрессии которого в большинстве случаев оценивают иммуногистохимически [8, 9]. К настоящему времени получены противоречивые данные о прогностической ценности этого маркера, уровень экспрессии которого не всегда коррелирует с эффективностью анти-PD-1-терапии [10]. Корреляционная связь уровня мутационной нагрузки в клетках опухоли с эффективностью лечения препаратами, блокирующими ИКТ, в случае рака почки носит слабовыраженный характер и малорезультативна при ее использовании в качестве прогностического маркера [11]. Следует отметить, что в настоящее время нет полного представления о том, что способствует развитию иммуносупрессии организма больного по отношению к опухоли и какие молекулярные маркеры являются оптимальными при назначении тех или иных иммунотерапевтических лекарственных средств.

В связи с этим актуальной задачей представляется создание персонализированной модельной системы для оценки Т-клеточного иммунного ответа, что поможет расширить число методов, позволяющих диагностировать состояние иммунной системы больного и прогнозировать эффективность противоопухолевой иммунотерапии.

Цель исследования — создание модельной системы для оценки Т-клеточного иммунного ответа на клетки рака почки больного.

Материалы и методы

Получение первичной культуры клеток и фракции Т-клеток. Первичную культуру опухолевой ткани почки получали в стандартных стерильных условиях

клеточного бокса общепринятым методом с использованием коллагеназы. Клетки культивировали в ростовой среде RPMI-1640, содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (FBS), добавки: 1 % инсулин-трансферрин-селенит, эпидермальный фактор роста 5 мкг/мл и 1 % пенициллин/стрептомицин.

Фракцию Т-клеток периферической крови получали из мононуклеарных клеток с использованием стандартного набора EasySep™ Human T Cell Isolation Kit (STEMCELL Technologies, США) в строгом соответствии с рекомендациями производителя. Активацию проводили с помощью антител к CD3 (functional grade, Cat. No. 16-0037-81) и CD28 (functional grade, Cat. No. 16-00289-81) компании Invitrogen. В 12-луночный планшет вносили антитела к CD3 (1 мкг/мл) в стерильном фосфатно-солевом буфере, инкубировали при температуре 37 °С в течение 2 ч. Затем из лунок удаляли раствор и вносили суспензию Т-клеток в среде RPMI-1640, содержащей 10 % FBS, 2 мМ L-глутамин, 1 % пенициллин/стрептомицин и антитела к CD28 (5 мкг/мл). Инкубировали клетки в течение 72 ч.

Удаление мертвых клеток из популяции перед постановкой экспериментов осуществляли с помощью стандартного набора EasySep™ Dead Cell Removal (Annexin V) Kit (STEMCELL Technologies, США) в строгом соответствии с рекомендациями производителя. Количество клеток в обогащенной фракции подсчитывали в счетчике Countess II FL (Life Technologies, США), оценку жизнеспособности проводили с использованием 0,1 % раствора трипанового синего.

Проточная цитометрия. Содержание цитокератина 7, 8, меченного изотиоцианатом флуоресцеина (FITC) (Ex/Em = 495/519 нм), определяли общепринятым методом. Суммарное количество клеток

оценивали с помощью окрашивания йодидом пропидия (Ex/Em = 535/615 нм).

Оценка пролиферативной активности. Оценку изменения показателя «клеточный индекс» проводили с применением биосенсорной технологии RTCA xCELLigence (ACEA Biosciences, США). Регистрацию сигнала и статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ RTCA Software Lite v.2.2.5. Относительное изменение времени удвоения суммарной клеточной популяции рассчитывали по формуле: RI (relative indicator) = Ttr/Tntr, где Ttr – время удвоения после обработки; Tntr – время удвоения в группе сравнения (без обработки).

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки данных использовали пакет программ Microsoft Excel 2019.

Результаты

Разрабатываемая нами модель базируется на функциональной оценке цитотоксического действия Т-лимфоцитов, которые отделяют от остальных клеток иммунной системы с помощью иммуномагнитной отрицательной селекции.

Особенности клеточного иммунного ответа на злокачественную опухоль у больного оценивали с использованием ткани опухоли, полученной в ходе резекции почки при клинически локализованном или местно-распространенном раке. Средний возраст больных составил 60,8 года. В большинстве случаев опухоль была распространена на почечную вену, но не выходила за пределы фасции Герота (стадия T3) (табл. 1). На гистологическом уровне полученные для исследования образцы ткани были классифицированы как низкодифференцированный светлоклеточный почечно-клеточный рак.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком

Table 1. Clinical and morphological characteristics of renal cell carcinoma patients

№	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадия по классификации TNM TNM stage	Степень дифференцировки Grade	Сопутствующие заболевания Concomitant diseases
1	Мужской Male	53	T3aN1M1	G ₄	—
2	Женский Female	62	T3bN0M1	G ₄	Гипертоническая болезнь, тромбоз легочной артерии, хроническая болезнь почек, анемия легкой степени, язва двенадцатиперстной кишки, мультифокальный атеросклероз Hypertension, pulmonary embolism, chronic kidney disease, anemia of mild degree, duodenal ulcer, multifocal atherosclerosis
3	Женский Female	65	T3cN0M0	G ₂	Гипертоническая болезнь Hypertension
4	Мужской Male	67	T3NxM0	G ₄	Гипертоническая болезнь, анемия легкой степени Hypertension, anemia of mild degree

№	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Стадия по классификации TNM TNM stage	Степень диффе- ренци- ровки Grade	Сопутствующие заболевания Concomitant diseases
5	Мужской Male	68	T3aN1M1	G ₃	Гипертоническая болезнь, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) Hypertension, ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease)
6	Мужской Male	67	T3bNxM0	G ₃	—
7	Мужской Male	64	T3aN0M0	G ₂	Гипертоническая болезнь Hypertension
8	Мужской Male	47	T3bN1M1	G ₃	—
9	Мужской Male	41	T3aN0M0	G ₃	—
10	Мужской Male	64	T1bN0M0	G ₃	—
11	Мужской Male	69	T2N0M0	G ₃	Гипертоническая болезнь, хронический бронхит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы Hypertension, chronic bronchitis, benign prostatic hyperplasia
12	Мужской Male	55	T2bN0M0	G ₂	—
13	Мужской Male	71	T3aN0M0	G ₃	Гипертоническая болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, аритмия, мочекаменная болезнь, калькулезный простатит, узловой зоб, поверхностный гастрит Hypertension, benign prostatic hyperplasia, arrhythmia, urolithiasis, calculous prostatitis, nodular goiter, superficial gastritis
14	Мужской Male	64	T3aN0M0	G ₃	Аритмия, сердечная недостаточность Arrhythmia, heart failure
15	Мужской Male	69	T3aN1M0	G ₃	Гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца Hypertension, heart failure, coronary heart disease
16	Женский Female	75	T1bN0M0	G ₃	Гипертоническая болезнь, аритмия, хронический гастрит Hypertension, arrhythmia, chronic gastritis
17	Женский Female	41	T1bN0M0		—
18	Женский Female	53	T2aN0M0	G ₃	Калькулезный холецистит Calculous cholecystitis

Ключевой элемент модельной системы — клетки опухоли — получали из образцов опухолевой ткани, иссеченной в ходе хирургического лечения, после диссоциации коллагеназой и краткосрочного культивирования (рис. 1). Элиминирование мертвых и апоптотических клеток из популяции проводили путем иммуномагнитной отрицательной селекции на аннексин V. Степень фенотипической однородности популяций клеток оценивали иммунофенотипированием с использованием маркера

эпителиальной дифференциации цитокератина 7, 8 (Anti-SAM 5.2). Доля цитокератин-положительных клеток в полученных нами культурах составляла 93–98 %.

Вторым компонентом системы являлись Т-лимфоциты периферической крови больных, которые получали с помощью иммуномагнитной отрицательной селекции. Забор крови проводили в день операции. В образцах периферической крови определяли ключевые показатели Т-клеточного иммунитета больных (табл. 2). Пока-

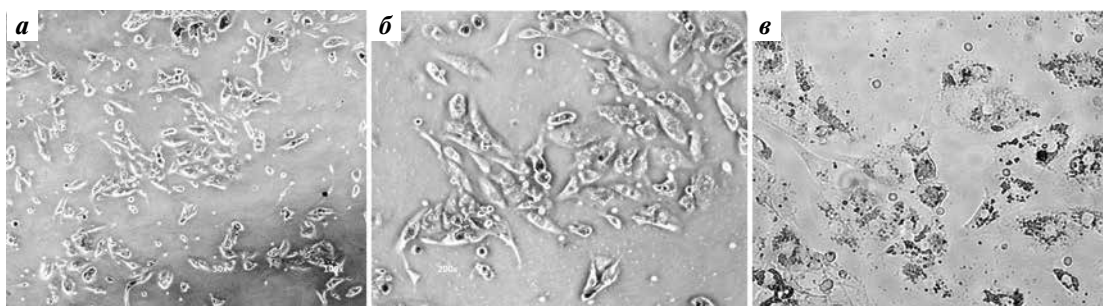


Рис. 1. Клетки, полученные из образцов опухолевой ткани (диссоциация коллагеназой), $\times 50$ (а), $\times 100$ (б), $\times 200$ (в)
Fig. 1. Cells obtained from tumor tissue samples (collagenase dissociation), $\times 50$ (a), $\times 100$ (б), $\times 200$ (в)

зано, что статистические характеристики Т-лимфоцитов периферической крови варьируют у больных, однако фракция активированных Т-клеток $CD3^+HLA-DR^+$ присутствовала во всех без исключения случаях. Для ответа на вопрос, достаточно ли этих клеток для оценки цитотоксического эффекта, была проведена серия специальных экспериментов.

Оценку цитотоксической активности периферических Т-лимфоцитов выполняли с использованием биосенсорной технологии RTCA xCELLigence (ACEA Biosciences, США). Основное преимущество этого подхода — возможность анализировать изменение численности клеточной популяции в реальном времени. Для этого клетки опухоли и полученную от того же больного фракцию Т-клеток культивировали совместно в течение 24 ч, анализируя изменения численности

клеточной популяции с интервалом 30 мин. В исследовании оценивали следующие варианты соотношений между клетками опухоли и Т-клетками при совместном культивировании: 1:0, 1:4, 1:6, 1:8, 1:10. В качестве контроля сравнения использовали клетки опухоли. На основании полученных данных рассчитывали показатели «клеточный индекс» и «время удвоения популяции клеток», которые сопоставляли между собой. Какого-либо заметного влияния Т-клеток на пролиферативную активность клеток опухоли при совместном культивировании не выявлено. Параллельно были проведены эксперименты по культивированию тех же клеток с внесением в среду 25 мкг/мл пембролизумаба (анти-PD-1) и 12,5 мкг/мл авелумаба (анти-PD-L1) с целью нивелировать потенциально возможный эффект блокирующего действия PD-L1. Каких-либо значимых различий

Таблица 2. Статистические характеристики Т-лимфоцитов периферической крови больных раком почки
Table 2. Characteristics of T-lymphocytes in peripheral blood of kidney cancer patients

Популяции и субпопуляции Т-лимфоцитов Populations and subpopulations of T-lymphocytes	Фенотип Phenotype	Среднее значение, % Average value, %		95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
		Выборка Sample	Референсное значение [12] Reference [12]	Выборка Sample	Референсное значение [12] Reference [12]
Т-лимфоциты общие Total T-lymphocytes	$CD3^+$	70,1	72,7	56,0–84,3	71,7–73,6
Т-хелперы T-helpers	$CD3^+CD4^+$	45,9	43,1	35,8–56,1	42,3–44,3
	$CD4^+CD25^+$	16,3	8,8	10,0–22,7	9,0–11,4
Цитотоксические Т-лимфоциты Cytotoxic T-lymphocytes	$CD3^+CD8^+$	22,0	26,0	14,5–29,5	25,3–26,7
	$CD3^+HLA-DR^+$	7,4	7,3	3,4–11,5	7,0–8,2
	$CD8^+CD28^+$	9,9	17,1	6,4–13,5	15,3–17,6
	$CD8^+CD95^+$	16,9	12,6	9,4–24,5	8,7–16,5
	$CD8^+Perforin^+$	13,7	12,4	5,9–21,5	11,9–13,3

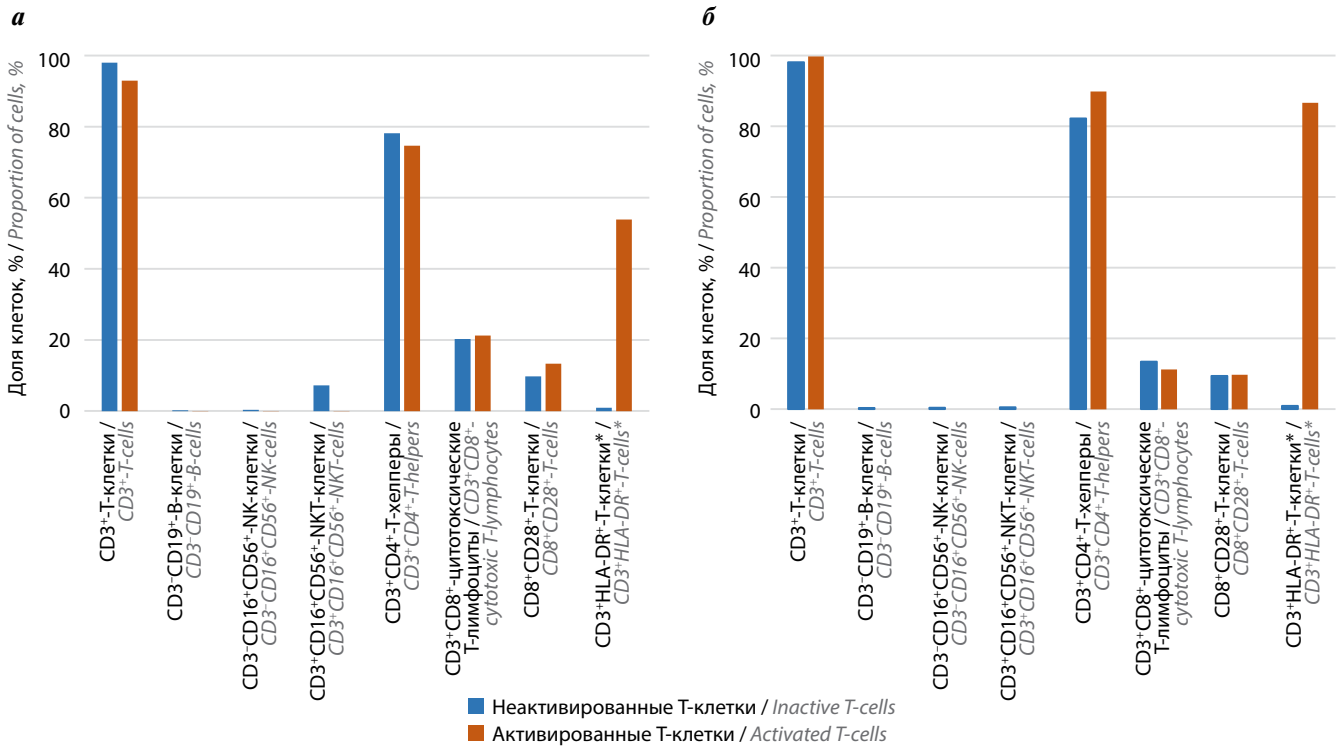


Рис. 2. Иммунологический профиль неактивированных и активированных Т-клеток 2 больных (а, б). *Доля клеток с фенотипом CD3⁺, несущих HLA-DR-антиген

Fig. 2. Immunological profile of inactive and activated T-cells of two patients (a, б). *The proportion of cells with CD3⁺ phenotype carrying HLA-DR antigen

между тестируемыми культурами клеток не обнаружено. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что использование суммарной фракции Т-лимфоцитов без предварительной подготовки не позволяет оценить цитотоксический потенциал Т-клеток периферической крови по отношению к клеткам опухоли.

В следующей серии экспериментов выполняли оценку цитотоксического действия активированных Т-лимфоцитов периферической крови на клетки опухоли. Активацию проводили с помощью антител к CD3 и к CD28 (functional grade) компании Invitrogen.

Примеры иммунологических профилей неактивированных и активированных Т-клеток представлены на рис. 2. Из полученных данных следует, что активация способствовала значительному увеличению доли клеток, несущих рецептор HLA-DR (CD3⁺HLA-DR⁺) в популяции (рис. 3).

Следует отметить, что суммарное увеличение доли активированных Т-клеток не гарантирует наличия Т-клеточного иммунного ответа на специфические неоантигены опухоли. Для оценки цитотоксического потенциала активированных Т-клеток больного были

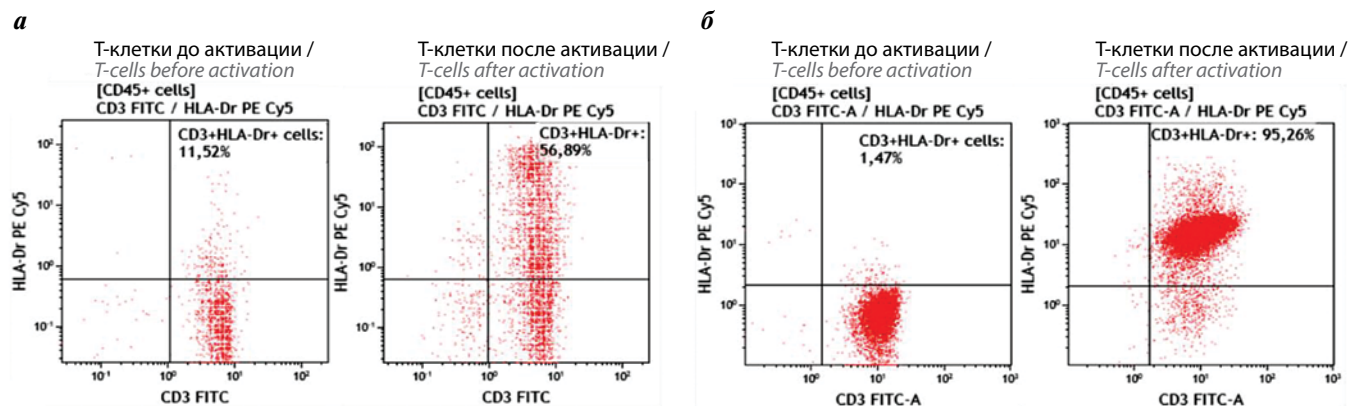


Рис. 3. Цитограммы коэкспрессии CD3 и HLA-DR-антигенов на поверхности лимфоцитов 2 больных (а, б) до и после их активации

Fig. 3. Cytograms of CD3 and HLA-DR antigen expression on the lymphocyte surface of two patients (a, б) before and after their activation

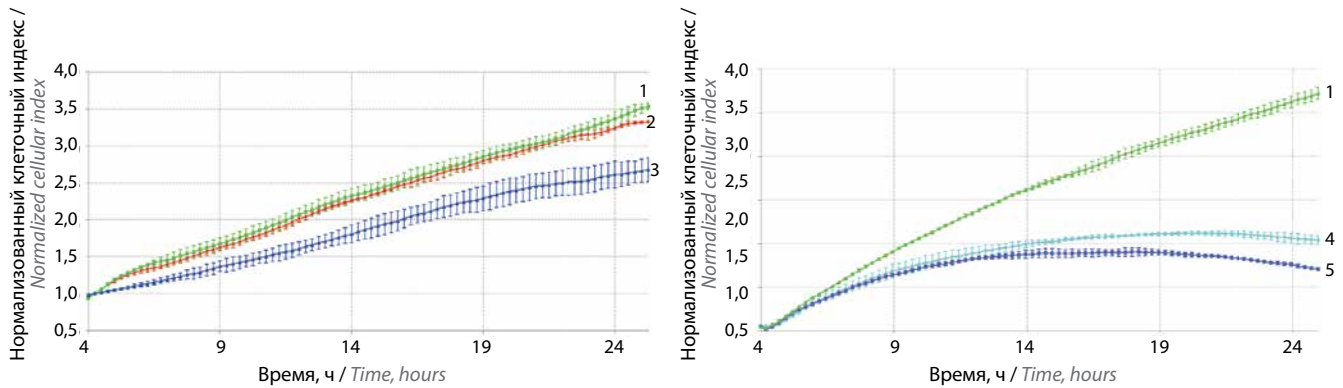


Рис. 4. Оценка пролиферативной активности клеточной популяции по клеточному индексу. 1 – контроль, клетки опухоли; 2 – клетки опухоли/неактивированные Т-лимфоциты в соотношении 1:8; 3 – клетки опухоли/активированные Т-лимфоциты в соотношении 1:8; 4 – клетки опухоли/активированные Т-лимфоциты в соотношении 1:5; 5 – клетки опухоли/активированные Т-лимфоциты в соотношении 1:10

Fig. 4. Evaluation of the proliferative activity of the cell population by cell index. 1 – control, tumor cells; 2 – tumor cells/T-lymphocytes in a ratio of 1:8; 3 – tumor cells/activated T-lymphocytes in a ratio of 1:8; 4 – tumor cells/activated T-lymphocytes in a ratio of 1:5; 5 – tumor cells/activated T-lymphocytes in a ratio of 1:10

проведены специальные дополнительные исследования. В частности, показано, что в отличие от неактивированных клеток активированные Т-лимфоциты, полученные от того же больного, способны обеспечить снижение пролиферативной активности популяции опухолевых клеток (рис. 4). Это позволяет предположить, что к моменту хирургического лечения у пациента был сформирован клеточный иммунный ответ, который и обеспечил наблюдаемый эффект в условиях *in vitro*. Кроме того, было показано, что выраженность цитотоксического эффекта носит дозозависимый характер и, скорее всего, обусловлена количеством Т-клеток, способных распознать неоантигены опухолевых клеток (см. рис. 4).

В последующей серии экспериментов была проведена оценка воспроизводимости получаемых результатов и предложен критерий для сопоставления данных,

полученных на клеточных линиях, которые изначально могут обладать различным пролиферативным потенциалом. В качестве критерия при сопоставлении результатов было предложено использовать индекс относительного изменения времени удвоения (см. раздел «Материалы и методы»). Необходимость введения такого индекса связана с тем, что фактическое (регистрируемое) время удвоения во многом зависит от пролиферативных свойств культуры и не может быть стандартизировано в силу существующей биологической вариабельности, что делает невозможным прямое использование этого показателя при сопоставлении результатов, полученных в разных экспериментах. Результаты тестирования с использованием индекса относительного изменения времени удвоения представлены в табл. 3.

Таблица 3. Относительное изменение времени удвоения популяции клеток при совместном культивировании: клетки опухоли/фракция Т-клеток в присутствии пембролизумаба и авелумаба

Table 3. Relative doubling time of the cell population in co-cultivation: tumor cells/T-cell fraction treated by pembrolizumab and avelumab

№	Стадия по классификации TNM TNM stage	Степень дифференцировки Grade	Индекс относительного изменения времени удвоения Relative doubling time of the cell population	
			Т-клетки T-cells	Активированные Т-клетки Activated T-cells
1	T1bN0M0	G ₃	0,95	2,89
2	T3aN1M0	G ₃	1,2	0
3	T3aN0M0	G ₃	1,04	1,14
4	T1bN0M0	Нет данных No data	0,99	1,0
5	T2N0M0	G ₃	0,95	4,84
6	T2bN0M0	G ₂	1,14	0

Полученные данные показали, что предложенный индекс позволил сопоставить анализируемые клеточные популяции светлоклеточного почечно-клеточного рака по эффекту действия Т-клеток при совместном культивировании. Наблюдали 3 типа Т-клеточного ответа на клетки опухоли: с существенным замедлением пролиферации клеток опухоли (см. табл. 3, № 1 и 5), очень слабый ответ (№ 3) или его отсутствие (№ 4) и полное отсутствие пролиферации клеток опухоли (№ 2 и 6). Было предположено, что полная регрессия пролиферативной активности клеточной популяции связана с полной гибелью клеток в результате цитолитической активности лимфоцитов. В наблюдаемых случаях это было подтверждено дополнительными экспериментами, в которых цитотоксическую активность оценивали с помощью проточной цитометрии. В качестве образца сравнения использовали опухолевые клетки, культивируемые совместно с неактивированными Т-лимфоцитами. Перед проведением измерений мертвые и апоптотические клетки удаляли из культуры с помощью иммуномагнитной отрицательной селекции на аннексин V. Количество живых клеток опухоли определяли с помощью маркера эпителиальной дифференциации цитокератина 7, 8 (Anti-CAM 5.2). Было определено отсутствие таких клеток. Полученные данные подтвердили полную гибель клеток опухоли после совместного культивирования с активированными аутологичными Т-лимфоцитами.

Обсуждение

Разработанная нами модель оценки эффективности клеточного иммунного ответа основывается на том, что клетки опухоли экспрессируют на своей поверхности белки главного комплекса гистосовместимости класса I, несущие пептиды мутантных белков, которые могут быть распознаны Т-клеточными рецепторами. Отсутствие таких пептидов или рецепторов, способных их распознать, а также активация ИКТ позволяют опухолевой клетке ускользнуть от иммунной атаки цитотоксических лимфоцитов.

Нами предложена модельная система, позволяющая оценивать реакцию иммунных Т-клеток на раковые клетки того же больного. С использованием этой системы выявлены различия такой реакции среди опухолей ряда больных. Полученные результаты соответствуют клиническим данным о доле больных светлоклеточным почечно-клеточным раком с существенным ответом иммунной системы на опухоль при ингибировании оси PD-1/PD-L1 [8–10]. В нашем случае внесение в культуру с активированными Т-клетками системы антител, блокирующих действие PD-1 и PD-L1, привело к полному устранению клеток опухоли 2 из 6 больных, еще у 2 пациентов отмечен частичный ответ, у оставшихся 2 больных практически не наблюдалось эффекта. Последний результат может означать потен-

циально низкую эффективность применения этих препаратов для лечения указанных больных, выступивших донорами клеточного материала.

Существующие в настоящее время сведения о молекулярных механизмах активации и супрессии противоопухолевого иммунного ответа далеко не полны, и критерии, позволяющие с высокой достоверностью предсказать эффективность иммунного ответа организма на опухоль при использовании ингибиторов ИКТ, отсутствуют. Поэтому прямое тестирование цитотоксического действия популяций Т-лимфоцитов на раковые клетки больного представляется перспективным направлением по разработке методов прогнозирования, позволяющих оценить целесообразность применения тех или иных иммунотерапевтических лекарственных средств в онкологии.

Регистрация пролиферативных свойств популяции клеток с помощью биосенсорной технологии RTCA xCELLigence предполагает определение изменений времени удвоения популяции, которое зависит от доли тех клеток, которые тем или иным образом ускользнули от иммунной атаки цитотоксических Т-лимфоцитов. Такое ускользание может быть связано с активацией иных, по отношению к PD-1/PD-L1, ИКТ, способных ингибировать действие иммунной системы. Не исключено отсутствие у части клеток неоантигена или презентирующего его рецептора. Культивирование в присутствии ингибиторов ИКТ позволяет оценить эффективность их действия для конкретного больного, что может быть использовано в качестве прогностической оценки при выборе средств лечения. Весьма существенной является возможность применения созданной системы для поиска новых эффективных мишеней ИКТ и средств их ингибирования.

«Золотым стандартом» оценки цитолитической активности Т- и NK-клеток принято считать анализ на высвобождение хрома (the chromium release assay, CRA), который используется с 60-х годов прошлого века и предполагает предварительное мечение клеток-мишеней изотопов. В течение последних десятилетий было предложено несколько неизотопных подходов к оценке цитолитической активности клеток с использованием витальных красителей. Широкое распространение получил метод на основе окрашивания эффекторных клеток кальцеином АМ с последующим анализом их с помощью проточной цитометрии [13]. Существенным ограничением этого подхода является время удерживания красителя клетками, которое составляет примерно 4 ч. Измерение цитотоксического эффекта, значительно выходящего за этот временной интервал, представляется невозможным. Недавно было предложено проводить оценку цитотоксичности Т- и NK-клеток с использованием биолюминесценции на основе люциферазы и флуоресценции на основе эфира CFSE [14]. При использовании биолюминес-

центного подхода считается, что клетки-мишени стабильно экспрессируют фермент люциферазу, и их жизнеспособность измеряется по испусканию фотонов при добавлении субстрата d-люциферина и цитотоксических лимфоцитов, что предполагает сложный подготовительный этап, плохо совместимый с рутинной клинической практикой. К достоинствам метода относится возможность оценить кинетику процесса. Во втором случае клетки-мишени метят сукцинимидильными группами эфира, которые реагируют с внутриклеточными аминами, формируя флуоресцентный конъюгат с белками. Измерение флуоресценции проводят с помощью проточной цитометрии. Как и в случае с кальцеином АМ, этот метод не позволяет проследить динамику процесса в нескольких временных точках [14].

Общими недостатками всех перечисленных подходов являются потребность в достаточно большом количестве биологического материала, сложность пробоподготовки и регистрации измеряемого сигнала.

Предложенная нами модель анализа действия активированных Т-лимфоцитов периферической крови на клетки опухоли почки значительно упрощает техническую сторону процедуры, позволяет анализировать небольшие количества клинического материала, которые получают в рамках общепринятых рутинных процедур, проводит оценку в режиме реального времени и в присутствии тестируемых лекарственных средств.

Заключение

Создана модельная система для оценки Т-клеточного иммунного ответа на клетки рака почки больного. С ее использованием выявлены различные результаты действия Т-клеток на клетки рака почки разных больных, включая полное устранение раковых клеток и отсутствие такого влияния. Разработанная модель имеет ряд преимуществ перед известными способами анализа действия Т-клеток и в дальнейшем может быть применена для тестирования эффективности ингибирования тех или иных ИКТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (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, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и годовичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология 2021;17(2):182–94. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K. et al. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2): 182–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194
3. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):31. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-31
Nosov D.A., Alekseev B.Ya., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines for drug treatment of renal cell cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines RUSSCO 2021;11(3s2):31. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-31
4. Alva A., Daniels G.A., Wong M.K. et al. Contemporary experience with high-dose interleukin-2 therapy and impact on survival in patients with metastatic melanoma and metastatic renal cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother 2016;65(12):1533–44. DOI: 10.1007/s00262-016-1910-x
5. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
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.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.016
7. Xu Y., Miller C.P., Warren E.H., Tykodi S.S. Current status of antigen-specific T-cell immunotherapy for advanced renal-cell carcinoma. Hum Vaccin Immunother 2021;17(7):1882–96. DOI: 10.1080/21645515.2020.1870846
8. Raimondi A., Sepe P., Zattarin E. et al. Predictive biomarkers of response to immunotherapy in metastatic renal cell cancer. Front Oncol 2020;10:1644. DOI: 10.3389/fonc.2020.01644
9. Shen M., Chen G., Xie Q. et al. Association between PD-L1 expression and the prognosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Int 2020;104(7–8):533–41. DOI: 10.1159/000506296
10. Набережных Д.С., Морозов А.А., Фридман М.В. и др. Система PD-1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 2. Маркеры и препараты иммунотерапии рака почки. Медицинский алфавит 2019;1(10):54–61. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-10(385)-54-61
Naberezhnov D.S., Morozov A.A., Fridman M.F. et al. PD-1/PD-L1 pathway at immunotherapy of renal cell carcinoma. Part 2. Functions of signal way PD-1/PD-L1 for immune system and immunotherapy. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2019;1(10):54–61. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-10(385)-54-61
11. Braun D.A., Hou Y., Bakouny Z. et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. Nat Med 2020;26(6):909–18. DOI: 10.1038/s41591-020-0839-y
12. Борунова А.А., Заботина Т.Н., Шоуа Э.К. и др. Субпопуляционная структура лимфоцитов периферической крови доноров. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(4):54–64. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-54-64
Borunova A.A., Zabolotina T.N., Shoua E.K. et al. Subpopulation structure of peripheral blood lymphocytes of donors. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(4):54–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-54-64

13. Jang Y.Y., Cho D., Kim S.K. et al. An improved flow cytometry-based natural killer cytotoxicity assay involving calcein AM staining of effector cells. *Ann Clin Lab Sci* 2012;42(1):42–9.
14. Coronello C., Busà R., Cicero L. et. al. Radioactive-free method for the thorough analysis of the kinetics of cell cytotoxicity. *J Imaging* 2021;7(11):222. DOI: 10.3390/jimaging7110222

Вклад авторов

А.Ю. Кузеванова: получение экспериментальных данных, написание статьи;
О.А. Халмурзаев: клиническая работа с пациентами;
А.А. Борунова, Н.В. Апанович, Т.Н. Заботина: получение экспериментальных данных;
А.А. Алимов: разработка дизайна исследования, получение экспериментальных данных, анализ данных литературы, написание статьи;
В.Б. Матвеев: клиническая работа с пациентами, научное редактирование текста;
А.В. Карпукhin: разработка дизайна исследования, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

A.Yu. Kuzevanova: obtaining experimental data, article writing;
O.A. Khalmurzaev: clinical work with patients;
A.A. Borunova, N.V. Apanovich, T.N. Zabolina: obtaining experimental data;
A.A. Alimov: developing the research design, obtaining experimental data, literature data analysis, article writing;
V.B. Matveev: clinical work with patients, scientific article editing;
A.V. Karpukhin: developing the research design, general leadership, final editing and approval of the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Кузеванова / A.Yu. Kuzevanova: <https://orcid.org/0000-0001-6156-9725>
О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>
А.А. Борунова / A.A. Borunova: <https://orcid.org/0000-0002-1854-3455>
Н.В. Апанович / N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0002-9221-115X>
Т.Н. Заботина / T.N. Zabolina: <https://orcid.org/0000-0001-7631-5699>
А.А. Алимов / A.A. Alimov: <https://orcid.org/0000-0002-8495-7728>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.В. Карпукhin / A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был утвержден комитетом по этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (№ 2017-4/2).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Research Centre for Medical Genetics (No. 2017-4/2).

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

Статья поступила: 09.11.2022. **Принята к публикации:** 21.01.2023.
Article submitted: 09.11.2022. **Accepted for publication:** 21.01.2023.

Результаты хирургического лечения злокачественных опухолей почки по материалам урологического отделения клиник Сибирского государственного медицинского университета

В.Р. Латыпов¹, О.С. Попов¹, В.Н. Латыпова¹, С.И. Новиков¹, Д.Б. Ахмедов¹, О.С. Зибзеева²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, ул. Московский тракт, 2;

²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов vitya.latypov@mail.ru

Цель исследования – анализ результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями почки в урологическом отделении клиник Сибирского государственного медицинского университета.

Материалы и методы. Доля пациентов со злокачественными опухолями почки, госпитализированных в урологическое отделение клиники Сибирского государственного медицинского университета, составляет до 7–10 % общего числа оперированных в урологическом отделении ежегодно. Проведен анализ результатов хирургического лечения 132 пациентов со злокачественной опухолью почки. Всем больным в дооперационном периоде выполнены лабораторные и визуализационные методы диагностики.

Результаты. Результат лечения известен у 125 (94,0 %) пациентов. Возраст пациентов составил 57,9 (27–86) года. Мужчин было 77, женщин – 55, соотношение – 1,4:1. Средний размер опухоли составил 6,5 ± 3,6 см, размер опухоли у мужчин и женщин достоверно не различался. Радикальная нефрэктомия выполнена 75 (56,8 %) и резекция почки 57 (43,2 %) пациентам. Размер опухоли у больных с выполненной нефрэктомией составил 8,2 ± 3,7 см, с резекцией почки – 4,3 ± 2,1 см ($p < 0,05$). У пациентов с большим размером опухоли общая 5-летняя выживаемость ниже: при размере опухоли ≤ 4 см – 79,6 %, при размере > 7 см – 36,9 % ($p = 0,001$).

Пациентов, прооперированных с тромбом нижней полой вены, было 23 (17,4 %), из них 11 (8,3 %) мужчин, 12 (9,1 %) женщин. Возраст пациентов с тромбом нижней полой вены составил 57,2 (35–74) года, размер опухоли почки – 10,8 ± 4,1 см. В зависимости от стадии по классификации TNM пациенты были распределены следующим образом: стадия T3b – 17 (12,9 %) и T4 – 6 (4,5 %), N0 – 15 (11,4 %) и N+ – 8 (6,1 %). У 17 (12,9 %) пациентов диагностирована опухоль правой почки, у 6 (4,5 %) – опухоль левой почки. Объем выполненных операций в этой группе пациентов: радикальная нефрэктомия с тромбэктомией и лимфаденэктомией, в 1 случае резекция нижней полой вены с замещением удаленного сегмента ксеноперикардальным трансплантатом. Продолжительность операции у пациентов с тромбэктомией составила 212,4 ± 52,3 (130–320) мин. Объем кровопотери – 1177,0 ± 933,4 (100–4600) мл. Осложнения после хирургического лечения развились у 35 (21,2 %) пациентов. Общая 5-летняя выживаемость пациентов со злокачественной опухолью почки составила 61,8 %, пациентов с опухолевым тромбом – 31,3 %.

Заключение. Хирургическое лечение пациентов со злокачественной опухолью почки позволяет значительно увеличить их выживаемость при высоком уровне качества жизни.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, резекция почки, радикальная нефрэктомия, тромб нижней полой вены, удаление тромба нижней полой вены

Для цитирования: Латыпов В.Р., Попов О.С., Латыпова В.Н. и др. Результаты хирургического лечения злокачественных опухолей почки по материалам урологического отделения клиник Сибирского государственного медицинского университета. Онкоурология 2022;18(4):25–32. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-25-32

Results of surgical treatment of malignant kidney tumors based on the materials of urology departments of the Siberian State Medical University clinics

V.R. Latypov¹, O.S. Popov¹, V.N. Latypova¹, S.I. Novikov¹, D.B. Akhmedov¹, O.S. Zebzeeva²

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

²Tomsk Regional Oncology Dispensary; 115 Prospekt Lenina, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Viktor Ravil'evich Latypov vitya.latypov@mail.ru

Aim. To analyze the results of treatment of patients with kidney tumors in urology departments of the Siberian State Medical University clinics.

Materials and methods. The number of patients with kidney tumors hospitalized in the urology department of the general surgery clinic was 7–10 % of the total annual number of surgical interventions in the urology department. We analyzed 132 cases of malignant kidney tumors. All patients went through imaging and laboratory studies.

Results. Treatment results are known in 125 (94.0 %) patients. Mean age of patients was 57.9 years (27 to 86), there were 77 men and 55 women (1.4:1 ratio). Mean tumor size was 6.5 ± 3.6 cm, no significant differences were observed between men and women. Radical nephrectomy was performed in 75 (56.8 %) patients, kidney resection in 57 (43.2 %) patients. Tumor size in nephrectomy cases was 8.2 ± 3.7 cm and 4.3 ± 2.1 cm in kidney resection ($p < 0.05$). In patients with larger tumors five-year survival was lower: tumor size ≤ 4 cm was associated with five-year survival of 79.6 %, while tumor size > 7 cm with only 36.9 % ($p = 0.001$).

In our study, 23 (17.4 %) patients with inferior vena cava thrombosis were operated on: 11 (8.3 %) men, 12 (9.1 %) women. Mean age of patients with inferior vena cava thrombosis was 57.2 years (between 35 and 74 years). In this group of patients, mean tumor size was 10.8 ± 4.1 cm (between 4.2 and 19). Based on TNM classification, tumors were classified as follows: T3b stage – 17 (12.9 %), T4 stage – 6 (4.5 %), N0 – 15 (11.4 %), N+ – 8 (6.1 %). Left kidney was affected in 6 (4.5 %) cases, right kidney was affected in 17 (12.9 %) cases. Type of surgery performed in this group of patients was classified as: radical nephrectomy with thrombectomy and lymphadenectomy, one case included resection of the inferior vena cava with a section reconstructed using a xenopericardial transplant. Mean surgery duration was 212.4 ± 52.3 (130–320) minutes. Mean blood loss volume was 1177.0 ± 933.4 (100–4600) mL. Postoperative complications were observed in 35 (21.2 %) patients. Overall five-year survival for patients with malignant kidney tumors was 61.8 %, for patients with tumor thrombosis it was 31.3 %.

Conclusion. Surgical treatment of patients with malignant kidney tumors allows to significantly improve patients' survival preserving quality of life.

Keywords: renal cell carcinoma, kidney resection, radical nephrectomy, inferior vena cava thrombus, inferior vena cava thrombus removal

For citation: Latypov V.R., Popov O.S., Latypova V.N. et al. Results of surgical treatment of malignant kidney tumors based on the materials of urology departments of the Siberian State Medical University clinics. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):25–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-25-32

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–3 % всех онкологических заболеваний. В США ежегодная заболеваемость ПКР составляет 5 % всех злокачественных опухолей и является 3-м наиболее распространенным типом рака мочевой системы. В Китае уровень заболеваемости ПКР составляет 2 % онкологических новообразований у взрослых и занимает 2-е место в структуре урологических злокачественных опухолей [1, 2].

В России ежегодно регистрируют более 23 тыс. случаев ПКР, среди которых на I и II стадии приходится 47,9 и 16 %, на III и IV стадии – 15,5 и 19,1 % соответственно. Выявление ПКР на ранних стадиях позволяет провести хирургический метод лечения в 93,1 % случаев [1]. Пик заболеваемости приходится на возрастную промежуток 60–70 лет.

Широкое распространение методов визуализации (ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)) увеличило количество случайно выявленных опухолей почек [3–5].

Почечно-клеточный рак включает широкий спектр гистологических вариантов. Основные типы ПКР – светлоклеточный, папиллярный (1-го и 2-го типов) и хромофобный [6, 7]. Современные методы визуализации

позволяют с точностью до 20 % дифференцировать доброкачественные опухоли и ПКР [8, 9]. Отмечено изменение размера впервые выявленной опухоли почки, средний размер опухоли I стадии уменьшился с 4,1 см в 1993 г. до 3,6 см в 2003 г. [5]. Глобальное сравнение показателей заболеваемости и смертности от ПКР выявило, что смертность среди мужчин в 3 раза выше, чем среди женщин [7]. ПКР обладает свойством формирования опухолевых тромбов и распространения их по почечной вене в нижнюю полую вену (НПВ) вплоть до правого предсердия. Поражение почечной вены при ПКР имеет место в 25–30 % наблюдений и в 4–10 % случаев распространяется в НПВ [1, 10].

Цель исследования – анализ результатов хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями почки в условиях урологического отделения клиник Сибирского государственного медицинского университета.

Материалы и методы

Число больных с опухолями почки, госпитализированных в урологическое отделение клиники общей хирургии, составляет до 7–10 % общего количества хирургических вмешательств урологического отделения ежегодно. В представленной работе выполнен

анализ результатов хирургического лечения 132 пациентов с ПКР.

Всем больным в дооперационном периоде проведены лабораторные методы диагностики, для оценки раздельной функции почек выполнена изотопная динамическая нефросцинтиграфия. Визуализацию опухоли почки проводили с помощью УЗИ, КТ и МРТ. Злокачественные опухоли почки классифицировали по системе TNM 2017 г. Хирургическое лечение пациентов проводили под эндотрахеальным наркозом. Объем оперативного вмешательства включал радикальную нефрэктомия с удалением и без удаления надпочечника, резекцию почки, лимфаденэктомию, удаление тромба из НПВ, резекцию органов брюшной полости, вовлеченных в опухолевый процесс. Объем кровопотери оценивали по количеству крови в хирургическом аспираторе, массе марлевого операционного материала, а также по объему крови в системе для возврата аутологичной крови.

Статистический анализ результатов лечения проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Для сравнения групп пациентов использовали модуль t-test для независимых выборок. Выживаемость определяли по методу Каплана–Майера.

Результаты

Результат лечения известен у 125 (94,0 %) пациентов. Средний возраст пациентов составил 57,9 (27–86) года. Мужчин было 77, женщин – 55, соотношение – 1,4:1. Средний размер опухоли составил 6,5 ± 3,6 см, размер опухоли у мужчин и женщин достоверно не различался.

Резекция почки выполнена 57 (43,2 %) пациентам, размер опухоли у пациентов этой группы составил 4,3 ± 2,1 см ($p < 0,05$). В группе резекции почки мужчин было 35, их средний возраст – 58,2 года, размер опухоли – 4,0 ± 1,5 см; женщин – 22, их возраст – 57,7 года, размер опухоли – 4,9 ± 2,9 см. Объем интраоперационной кровопотери составил 187 ± 163,9 мл. В 3 случаях выявлен положительный хирургический край, но через 1 год наблюдения по результатам МРТ рецидива опухоли в оперированной почке не обнаружено.

Радикальная нефрэктомия выполнена 75 (56,8 %) пациентам, размер опухоли почки в этой группе составил 8,2 ± 3,7 см. Мужчин в группе было 42 (31,8 %), женщин – 33 (25,0 %). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Мужчин в каждой из рассматриваемых групп с размером опухоли ≤ 4 см, 4–7 см и > 7 см было – 24 (18,2 %), 29 (22,0 %) и 24 (18,2 %), женщин – 11 (8,3 %), 24 (18,2 %) и 20 (15,2 %) соответственно. У пациентов с большим размером опухоли общая 5-летняя выживаемость ниже: при размере ≤ 4 см – 79,6 %, при > 7 см – 36,9 % ($p = 0,001$) (см. табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов со злокачественными опухолями почки ($n = 132$)

Table 1. Characteristics of patients with malignant tumors of the kidney ($n = 132$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: средний ± стандартное отклонение mean ± standard deviation диапазон range	57,9 ± 11,3 27–86
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	77 (58,3) 55 (41,7)
Размер опухоли, см: Tumor size, cm: средний ± стандартное отклонение mean ± standard deviation диапазон range	6,5 ± 3,6 1,9–19,0
Размер опухоли, n (%): Tumor size, n (%): ≤ 4 см ≤ 4 cm 4–7 см 4–7 cm > 7 см > 7 cm	35 (26,5) 53 (40,2) 44 (33,3)
Объем операционной кровопотери, мл: Operative blood loss volume, ml: средний ± стандартное отклонение mean ± standard deviation диапазон range	418,7 ± 555,4 50–4600
Стадия, морфология, выживаемость Stage, morphology, survival	
Стадия Т, n (%): T stage, n (%): I II III IV	69 (52,3) 21 (15,9) 31 (23,5) 11 (8,3)
Стадия N, n (%): N stage, n (%): 0 I	117 (88,6) 15 (11,4)
Стадия M, n (%): M stage, n (%): 0 I	125 (94,7) 7 (5,3)
Стадия по Фурману, n (%): Fuhrman grade, n (%): I II III	38 (28,8) 73 (55,3) 21 (15,9)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Characteristic	Значение Value
Морфологический тип почечно-клеточного рака, n (%): Morphological type of renal cell carcinoma, n (%):	
светлоклеточный clear-cell	108 (81,8)
папиллярный papillary	7 (5,3)
хромофобный chromophobe	8 (6,1)
редкий rare	9 (6,8)
5-летняя выживаемость при размере опухоли, %: Five-year survival for tumor size, %:	
≤4 см ≤4 cm	79,6
4–7 см 4–7 cm	70,0
>7 см >7 cm	36,9
	$p = 0,001$
Светлоклеточный рак, n (%): Clear-cell carcinoma, n (%):	
≤4 см ≤4 cm	29 (22,0)
4–7 см 4–7 cm	45 (34,1)
>7 см >7 cm	34 (25,8)

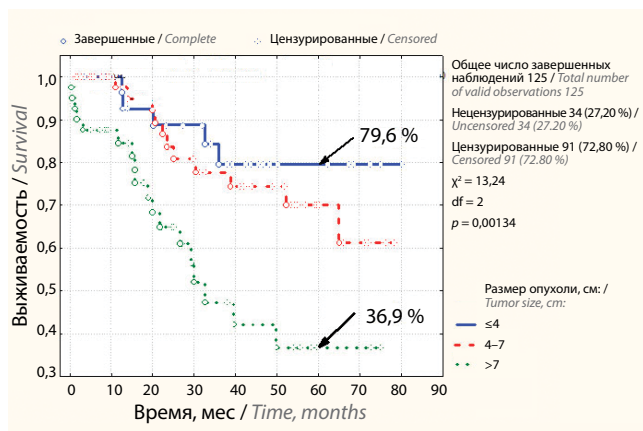


Рис. 1. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с почечно-клеточным раком в зависимости от размера опухоли
Fig. 1. Overall five-year survival of patients with renal cell carcinoma depending on tumor size

Пациентов с тромбом НПВ было 23 (17,4 %): 11 (8,3 %) мужчин и 12 (9,1 %) женщин. Средний возраст пациентов составил 57,2 (35–74) года. Размер опухоли почки — $10,8 \pm 4,1$ см. В зависимости от стадии по классификации TNM пациенты были распределены следу-

ющим образом: стадия T3b — 17 (12,9 %) и T4 — 6 (4,5 %), N0 — 15 (11,4 %) и N+ — 8 (6,1 %). Отдаленные метастазы определялись у 5 (3,8 %) пациентов. У 17 (12,9 %) пациентов диагностирована опухоль правой почки, у 6 (4,5 %) — опухоль левой почки.

Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов с опухолевым тромбом составила 31,3 %, умерли 13 (9,8 %), живы 10 (7,6 %) пациентов. Морфологическая характеристика ПКР у пациентов с опухолевым тромбом НПВ представлена следующими формами: светлоклеточный рак — 19 (14,4 %), папиллярный и хромофобный — по 1 (0,8 %) и редкие формы — 2 (1,5 %) случая соответственно. В категории пациентов с несветлоклеточным ПКР к завершению исследования жив 1 (0,8 %) из 4 (3,0 %) больных. Объем выполненных операций пациентам анализируемой группы представлен радикальной нефрэктомией с тромбэктомией, лимфаденэктомией, эти операции проведены всем больным. Надпочечник удален у 7 (5,3 %) пациентов, в 2 (1,5 %) случаях выполнена резекция правой доли печени, в 2 (1,5 %) — резекция кишечника (восходящая ободочная кишка, подвздошная кишка). В 1 случае проведена резекция НПВ с замещением удаленного сегмента ксеноперикардальным трансплантатом. Продолжительность операции у пациентов с тромбэктомией составила $212,4 \pm 52,3$ (130–320) мин. Объем кровопотери — $1177,0 \pm 933,4$ (100–4600) мл.

Клинический случай

Пациентка К., 61 года, поступила в отделение в порядке плановой помощи с диагнозом: опухоль правой почки. По результатам КТ правая почка значительно деформирована, представлена большим мягкотканым образованием максимальным размером $18,6 \times 11,3 \times 11,8$ см, корковое и мозговое вещество почки не дифференцируется. Паранефральная жировая клетчатка уплотнена, с сетью коллатеральных венозных сосудов. КТ забрюшинного пространства представлена на рис. 2.



Рис. 2. Компьютерная томография забрюшинного пространства пациентки К. Опухоль правой почки
Fig. 2. Computed tomography of the retroperitoneal space of patient K. Tumor of the right kidney

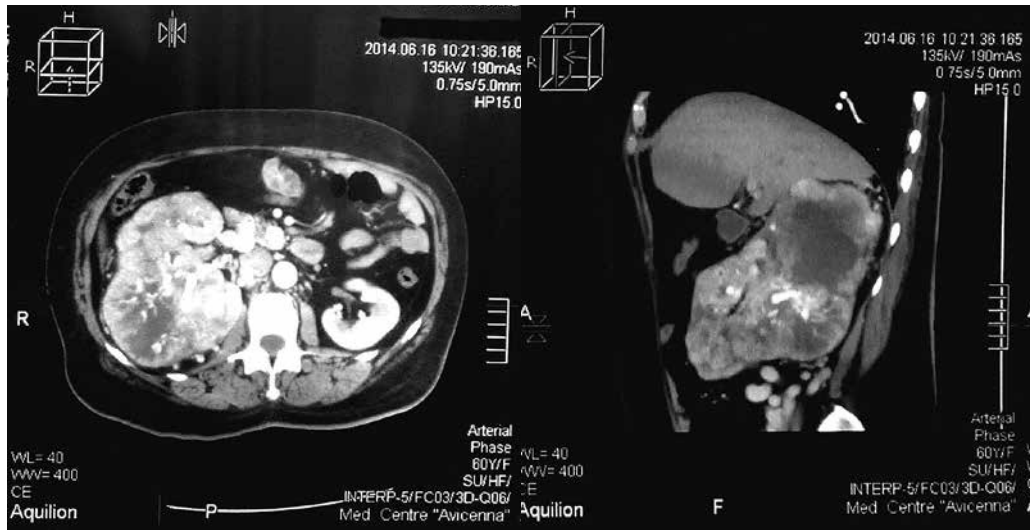


Рис. 3. Ультразвуковое исследование области ксеноперикардального трансплантата нижней полой вены на 20-е сутки после операции
Fig. 3. Ultrasound imaging of xenopericardial inferior vena cava transplant on the 20th day after surgery

Операция была выполнена под эндотрахеальным наркозом торакофренолюмботомическим доступом. Наблюдалось выраженное расширение коллатеральных вен. Визуализировалась большая неподвижная опухоль с вовлечением в процесс клетчаточных образований брюшинного пространства. НПВ выделена от уровня бифуркации, яичниковая вена (диаметр 10 мм) — в сторону почечных сосудов, от уровня которых определяется инвазия НПВ. В целях радикальности операции выполнена резекция 7 см НПВ. Образовавшийся дефект НПВ замещен тубуляризованным фрагментом ксеноперикарда диаметром 18 мм и длиной 10 см. Объем операционной кровопотери составил 4600 мл.

Результат морфологического исследования удаленного препарата: светлоклеточный ПКР G₂ с инвазией в паранефральную клетчатку и вовлечением в опухолевый процесс НПВ и опухолевым тромбом почечной вены.

В послеоперационном периоде признаков нарушения проходимости НПВ и осложнений не отмечено. Через 3 нед после операции пациентке было выполнено УЗИ брюшинного пространства и НПВ (рис. 3).

Больная выписана в удовлетворительном состоянии, но отдаленные результаты лечения неизвестны.

Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ПКР составила 61,8 %. Осложнения после хирургического лечения имели место у 35 (26,5 %) пациентов: после резекции — у 10 (7,5 %), после радикальной нефрэктомии — у 12 (9,1 %), после нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ — у 13 (9,8 %). За время наблюдения в группе пациентов с осложнениями после хирургического лечения жив 21 (15,9 %) больной и умерли 13 (9,8 %), результат лечения 1 пациента неизвестен. В этой категории больных 5-летняя выживаемость

не определяется, 3-летняя выживаемость составила 63,6 %. Осложнения классифицированы по шкале хирургических осложнений Clavien—Dindo (табл. 2).

Таблица 2. Осложнения у пациентов с почечно-клеточным раком после хирургического лечения

Table 2. Complications in patients with renal cell carcinoma after surgical treatment

Степень тяжести по шкале Clavien—Dindo Grade according to the Clavien—Dindo scale	n
I	12
II	8
IIIa	3
IIIb	5
IVa	3
IVb	2
V	2
Всего Total	35

Наиболее часто встречались следующие осложнения: анемия — у 13 (9,8 %), острый пиелонефрит — у 5 (3,8 %), кровотечение — у 4 (3,0 %) пациентов. В рассматриваемой группе пациентов 10 осложнений развились по 1 разу: тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда, острый панкреатит, наружный мочевой свищ, желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость и наружный кишечный свищ, гематурия, острая задержка мочи, антибиотик-ассоциированная диарея, острая пневмония. В раннем

послеоперационном периоде (до 10 сут) смерть зарегистрирована в 2 случаях: в одном обусловлена тромбоэмболией легочной артерии, в другом — желудочно-кишечным кровотечением. Анемия в послеоперационном периоде выявлена у 6 (4,5 %) пациентов, которым выполнена нефрэктомия с тромбэктомией, у 5 (3,8 %) после нефрэктомии и у 2 (1,5 %) после резекции почки. Объем интраоперационной кровопотери у пациентов с осложнениями после хирургического вмешательства составил $611 \pm 578,17$ (100–2150) мл.

Обсуждение

За прошедшее десятилетие частота случайно выявленных малых опухолей почки значительно увеличилась, что связано с широким внедрением современных визуализационных технологий — УЗИ, КТ, МРТ. Диагностированные опухоли, как правило, не имеют таких классических клинических проявлений, как боль, гематурия и пальпируемая опухоль [1, 2, 6]. Органосохраняющая хирургия опухолей почки в настоящее время становится предпочтительней. Это предполагает эквивалентный нефрэктомии онкологический результат с улучшенной в послеоперационном периоде почечной функцией и хорошим качеством жизни пациента [9]. При первом обнаружении с помощью современных технологий малые опухоли почки считаются раком, пока не доказана доброкачественная природа новообразования. Раннее выявление и лечение опухоли — это победа над раком, но у пожилых пациентов необходимо установить баланс между сопутствующими заболеваниями и злокачественным новообразованием [5].

При тактике лечения малых опухолей почки учитывают, что они имеют низкий метастатический потенциал, не являются агрессивными и вряд ли повлияют на выживаемость или качество жизни. Возможные рассматриваемые варианты лечения — активное наблюдение, резекция почки, радикальная нефрэктомия или аблационные технологии.

В настоящее время резекция почки по любой технологии (открытая, лапароскопическая, робот-ассистированная) считается наиболее приемлемой и представляет собой стандарт лечения малых опухолей почки. Известны 2 наиболее частых осложнения органосохраняющей хирургии опухолей почки — кровотечение и подтекание мочи. Частота переливания крови после резекции почки варьирует от 4,3 до 20 %, в большинстве случаев послеоперационная кровопотеря разрешается консервативно [4].

В ряде проведенных исследований 5-летняя канцер-специфическая выживаемость составляет от 86 до 96 % [5, 11]. В нашем исследовании резекция почки выполнена 57 (43,2 %) пациентам со злокачественной опухолью. В 7 случаях в послеоперационном периоде развились осложнения. Общая 5-летняя выживаемость пациентов после резекции почки составила 84,7 %.

Радикальная нефрэктомия по поводу злокачественной опухоли может быть выполнена в различной последовательности, но основные принципы, изложенные Робсоном, остаются актуальными [1, 6, 11, 12]. У большинства пациентов с опухолями I и II стадий радикальная нефрэктомия в настоящее время выполняется с использованием традиционной и лапароскопических технологий. По данным Национального института онкологии США, подтверждено использование циторедуктивной нефрэктомии у пациентов с метастатическим заболеванием, даже когда они получают системную таргетную терапию. Средняя выживаемость составила 17,1 мес в группе циторедуктивной нефрэктомии по сравнению с 7,7 мес в группе без этой операции [1, 6, 12]. В исследовании М. Jakubovskis и соавт. показано, что 5-летняя канцерспецифическая выживаемость увеличилась с 55,1 % в 1997–2001 гг. до 66,6 % в 2007–2011 гг. [13]. В работе В. Reix и соавт. в группе 267 пациентов с локализованным ПКР стадии Па общая 3- и 5-летняя выживаемость соответственно составила 93,6 и 78,7 % после резекции почки и 88,0 и 76,2 % после нефрэктомии [14]. В нашем исследовании радикальная нефрэктомия выполнена 75 (56,8 %) пациентам.

Особенностью ПКР является распространение опухоли через просвет почечной вены в НПВ, что встречается в 10 % случаев. Поражение НПВ опухолевым процессом ранее определялось нарушением венозного оттока от нижней половины тела. В современных условиях широкое внедрение методов лучевой диагностики позволяет обнаруживать поражения НПВ в случаях бессимптомного течения заболевания [10, 15, 16]. Почечный тромб может мигрировать из почечной вены в НПВ, в отдельных случаях достигая правого предсердия. В исследованиях показано, что ПКР с почечным тромбозом сопровождается 1-летней специфической выживаемостью 29 % среди нелеченых пациентов. После нефрэктомии и тромбэктомии 5-летняя выживаемость может увеличиваться до 40–65 % [17]. При выполнении тромбэктомии, если опухоль имеет инвазию в стенку НПВ, возможна частичная или циркулярная резекция НПВ [18]. В этом случае риск хирургии, как правило, высокий, так как необходимость резекции НПВ обычно определяется только во время операции, без тщательной предоперационной подготовки. М.И. Волкова и соавт. в 2018 г. опубликовали результаты исследования и подтвердили безопасность перевязки левой почечной вены у пациентов с раком правой почки и тромбозом НПВ при ее циркулярной резекции. В исследовании приведены данные хирургического лечения 63 пациентов. Авторы утверждают, что при окклюзивном опухолевом тромбе НПВ допустимо выполнение циркулярной резекции НПВ без восстановления венозного оттока из левой почки [19]. В исследовании, проведенном С.В. Котовым и соавт.,

оперативное вмешательство выполнено 26 пациентам, медиана продолжительности операции составила 212 мин, медиана кровопотери — 300 (50–5000) мл. Послеоперационные осложнения развились у 8 (30,8 %) пациентов. Летальность в раннем послеоперационном периоде (30 сут) составила 7,7 % ($n = 2$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость без отдаленных метастазов — 63 %, общая и опухолевоспецифическая выживаемость — 35 и 29 % соответственно [20]. В проведенном нами исследовании

пациентов, прооперированных с тромбом НПВ, было 23 (17,4 %), общая 5-летняя выживаемость в этой группе составила 31,3 %.

Заключение

Хирургическое лечение пациентов со злокачественной опухолью почки позволяет значительно увеличить их выживаемость при высоком уровне качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. Clinical onkourologiya. Ed.: B.P. Matveev. Moscow: ABV-press, 2011. (In Russ.).
2. Chen W, Zheng R, Baade P.D. et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
3. Hötter A.M., Karlo C.A., Zheng J. et al. Clear cell renal cell carcinoma: associations between CT features and patient survival. AJR Am J Roentgenol 2016;206(5):1023–30. DOI: 10.2214/AJR.15.15369
4. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009;373(9669):1119–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60229-4
5. Mirza M. Management of small renal masses in the older adult. Clin Geriatr Med 2015;31(4):603–13. DOI: 10.1016/j.cger.2015.06.005
6. Guidelines. European Association of Urology, 2020.
7. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году. Онкоурология 2018;14(4):48–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52
8. Matveev V.B., Markova A.S. Renal cell carcinoma: What's new in 2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):48–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52
9. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. Eur Urol 2016;70(1):106–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
10. Liungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. Eur Urol 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
11. Шукин Д.В., Илюхин Ю.А. Хирургия опухолевых тромбов нижней полой вены при раке почки. Белгород: Белгородская областная типография, 2007. 196 с. Schukin D.V., Iliukhin Yu.A. Surgery of tumor thrombi from inferior vena cava in renal cell carcinoma. Belgorod: The Belgorod regional printing house, 2007. 196 p. (In Russ.).
12. Diagnosis and surgical management of renal tumors. Eds.: M.A. Gorin, M.E. Allaf. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 2019.
13. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
14. Jakubovskis M., Kojalo U., Steinbreker B. et al. Renal cell carcinoma trends in Latvia: incidence, mortality, and survival rates. Population-based study. Cent European J Urol 2019;72(4):344–50. DOI: 10.5173/ceju.2019.0018
15. Reix B., Bernhard J.C., Patard J.J. et al. Overall survival and oncological outcomes after partial nephrectomy and radical nephrectomy for cT2a renal tumors: a collaborative international study from the French kidney cancer research network UroCCR. Prog Urol 2018;28(3):146–55. DOI: 10.1016/j.purol.2017.12.004
16. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Матвеев Б.П. Операции на нижней полой вене у больных раком почки. Материалы VI Российской онкологической конференции. Доступно по: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/21.php>. Davidov M.I., Matveev V.B., Matveev B.P. Operations on the inferior vena cava at patients with renal cell carcinoma. Materials of the VI Russian Oncological Conference. Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/21.php>. (In Russ.).
17. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков: Lora Medpharm, 1997. 392 с. Pereverzev A.S. Surgery of tumours of a kidney and the upper urinary tract. Kharkov: Lora Medpharm, 1997. 392 p. (In Russ.).
18. Lambert E.H., Pierorazio P.M., Shabsigh A. et al. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. Urology 2007;69(6):1054–8. DOI: 10.1016/j.urol.2007.02.052
19. Gonzalez J., Gorin M.A., Garcia-Roig M., Ciancio G. Inferior vena cava resection and reconstruction: technical considerations in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. Urol Oncol 2014;32(1):34.e19–26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.01.004
20. Волкова М.И., Черняев В.А., Бегалиев А.К. и др. Безопасность перевязки левой почечной вены во время циркулярной резекции нижней полой вены у больных раком правой почки с опухолевым венозным тромбозом. Онкоурология 2018;14(4):30–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-30-36
21. Volkova M.I., Chernyaev V.A., Begaliev A.K. et al. Safety of left renal vein ligation during circumferential resection of the inferior vena cava in patients with cancer of the right kidney and venous tumoral thrombosis. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-30-36
22. Котов С.В., Кириенко А.И., Юсуфов А.Г. и др. Интраоперационные и онкологические результаты лечения пациентов с почечно-клеточным раком и распространением опухолевого тромба по венозной системе. Онкоурология 2018;14(1):57–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-57-67
23. Kotov S.V., Kirienko A.I., Yusufov A.G. et al. Intraoperative and oncological results of treating patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):57–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-57-67

Вклад авторов

В.Р. Латыпов: разработка концепции научного исследования, написание статьи;
О.С. Попов: представление клинического наблюдения;
В.Н. Латыпова: контроль гормонального статуса пациентов после хирургического лечения и таргетной терапии;
С.И. Новиков: представление англоязычного варианта научного труда;
Д.Б. Ахмедов, О.С. Зибзеева: статистическая обработка материалов.

Authors' contributions

V.R. Latypov: study concept design, article writing;
O.S. Popov: presentation of the clinical observation;
V.N. Latypova: control of patients' hormonal status after surgical treatment and targeted therapy;
S.I. Novikov: presentation of an English version of the scientific study;
D.B. Akhmedov, O.S. Zebzeeva: statistical analysis of the results.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Р. Латыпов / V.R. Latypov: <https://orcid.org/0000-0001-8334-2003>
В.Н. Латыпова / V.N. Latypova: <https://orcid.org/0000-0002-3145-5193>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» 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 Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

Проспективное исследование выявляемости рака предстательной железы при выполнении мультипараметрической магнитно-резонансной/ультразвуковой fusion, стандартной и сатурационной биопсии

В.С. Петов¹, Е.Ю. Тимофеева², А.К. Базаркин², А.О. Морозов¹, М.С. Тараткин¹, Т.М. Ганжа¹, С.П. Данилов¹, Я.Н. Чернов¹, А.Ф. Абдусаламов¹, А.В. Амосов¹, Д.В. Еникеев¹, Г.Е. Крупин¹

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;

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2

Контакты: Владислав Сергеевич Петов pettow@mail.ru

Введение. В настоящее время до 80 % мужчин с раком предстательной железы (РПЖ) низкой степени злокачественности (ISUP 1 (по классификации Международного общества урологических патологов)) подлежат радикальному лечению. Гипердиагностика РПЖ низкой степени злокачественности обусловлена использованием для верификации диагноза так называемых систематических методов биопсии предстательной железы, выполняемых под ультразвуковым (УЗ) контролем (стандартная трансректальная, сатурационная). В целях улучшения диагностики РПЖ Европейской ассоциацией урологов рекомендовано (2019) перед биопсией всем пациентам проводить мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию, в случае обнаружения подозрительного очага выполнять магнитно-резонансную (МР) прицельную биопсию. Наибольшее распространение получила мультипараметрическая МР/УЗ (мпМР/УЗ) fusion-биопсия. Однако в ряде исследований представлены противоречивые результаты выявляемости РПЖ при сравнении систематических и МР-прицельных методов биопсии.

Цель исследования – сравнение выявляемости клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2) при проведении мпМР/УЗ fusion, стандартной и сатурационной биопсии.

Материалы и методы. В исследование были включены 96 пациентов. Критерии включения: уровень простатического специфического антигена > 2 нг/мл, и/или обнаружение подозрительного очага при проведении пальцевого ректального и/или трансректального ультразвукового исследования, и ≥ 3 баллов по критериям PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) v.2.1. Первым этапом «расслепленный» уролог выполнял трансперинеальную мпМР/УЗ fusion и сатурационную биопсию, вторым этапом «ослепленный» уролог проводил стандартную трансректальную биопсию. Клинически значимый РПЖ определяли как ISUP ≥ 2 .

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 63 года, объема предстательной железы – 47 см³, уровня простатического специфического антигена – 6,82 нг/мл. При сравнении результатов мпМР/УЗ fusion, стандартной и сатурационной биопсии не обнаружены статистически достоверные различия в отношении выявляемости клинически значимого (29, 24 и 28 % соответственно; $p = 0,81$) и клинически незначимого (25, 26 и 35 % соответственно; $p = 0,43$) рака. Общая выявляемость РПЖ также сопоставима – 54, 50 и 63 % соответственно ($p = 0,59$). Доля положительных биоптатов составила 33, 10 и 13 % соответственно ($p < 0,01$). Максимальная длина биоптата, пораженного раком, при мпМР/УЗ fusion-биопсии – 6,4 мм, при стандартной – 6,35 мм, при сатурационной – 5,1 мм ($p = 0,7$).

Заключение. Выявляемость клинически значимого, клинически незначимого и общая выявляемость РПЖ сопоставимы при проведении как систематических методов биопсии, так и мпМР/УЗ fusion-биопсии.

Ключевые слова: клинически значимый рак предстательной железы, клинически незначимый рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная/ультразвуковая fusion-биопсия, стандартная трансректальная биопсия, сатурационная биопсия

Для цитирования: Петов В.С., Тимофеева Е.Ю., Базаркин А.К. и др. Проспективное исследование выявляемости рака предстательной железы при выполнении мультипараметрической магнитно-резонансной/ультразвуковой fusion, стандартной и сатурационной биопсии. Онкоурология 2022;18(4):33–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-33-41

Prospective study of prostate cancer detection using multiparametric magnetic resonance imaging ultrasound-guided fusion, standard, and saturation biopsy

V.S. Petov¹, E.Yu. Timofeeva², A.K. Bazarkin², A.O. Morozov¹, M.S. Taratkin¹, T.M. Ganzha¹, S.P. Danilov¹, Ya.N. Chernov¹, A.F. Abdusalamov¹, A.V. Amosov¹, D.V. Enikeev¹, G.E. Krupinov¹

¹Institute of Urology and 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;

²N.V. Sklifosovsky Institute for Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 11 Rossolimo St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Vladislav Sergeevich Petov pettow@mail.ru

Background. Currently, about 80 % of men with low-grade prostate cancer (per ISUP 1 (International Society of Urological Pathology)) have indications for radical treatment. Overdiagnosis of low-grade cancer is associated with the use of systematic biopsy methods (standard transrectal, saturation) under ultrasound control for diagnosis verification. To improve prostate cancer diagnosis, the European Association of Urology (2019) recommended multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy, and in case of detection of a suspicious lesion magnetic resonance imaging (MRI)-targeted biopsy. In clinical practice, the most common method of MRI-targeted biopsy is multiparametric MRI ultrasound-guided (mpMRI/US) fusion biopsy. However, some studies show contradictory results in detection of prostate cancer using systematic and MRI-targeted biopsy techniques.

Aim. To compare detection of clinically significant prostate cancer (ISUP ≥ 2) using mpMRI/US fusion, standard, and saturation biopsy.

Materials and methods. The study included 96 patients. The following inclusion criteria were applied: prostate-specific antigen > 2 ng/mL and/or detection of a suspicious lesion during digital rectal and/or transrectal ultrasound examination, and PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) v.2.1 score ≥ 3 . At the first stage, "unblinded" urologist performed a transperineal mpMRI/US fusion and saturation biopsies. At the second stage, "blinded" urologist performed standard transrectal biopsy. Clinically significant cancer was defined as ISUP ≥ 2 .

Results. Median age was 63 years, prostate volume – 47 cm³, prostate-specific antigen – 6.82 ng/mL. MpMRI/US fusion, standard, and saturation biopsies were comparable in regard to the rate of detection of clinically significant (29, 24, 28 %; $p = 0.81$) and clinically insignificant (25, 26, 35 %; $p = 0.43$) cancer. Overall prostate cancer detection rates were also similar: 54, 50, 63 %, respectively ($p = 0.59$). The percentages of positive cores in mpMRI/US fusion, standard, and saturation biopsies were 33, 10 and 13 %, respectively ($p < 0.01$). The maximal core length in mpMRI/US was 6.4 mm, in standard biopsy – 6.35 mm, in saturation biopsy – 5.1 mm ($p = 0.7$).

Conclusion. Detection rates of clinically significant, clinically insignificant prostate cancer and overall detection rate are comparable between systematic biopsy techniques and mpMRI/US fusion biopsy.

Keywords: clinically significant prostate cancer, clinically insignificant prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound-guided fusion biopsy, standard biopsy, saturation biopsy

For citation: Petov V.S., Timofeeva E.Yu., Bazarkin A.K. et al. Prospective study of prostate cancer detection using multiparametric magnetic resonance imaging ultrasound-guided fusion, standard, and saturation biopsy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-33-41

Введение

В настоящее время до 80 % мужчин с раком предстательной железы (РПЖ) низкой степени злокачественности (ISUP 1 (по классификации Международного общества урологических патологов)) подвергаются радикальному лечению [1, 2]. Это обусловлено тем, что в качестве основного метода морфологической верификации РПЖ используют мультифокальную трансректальную биопсию под ультразвуковым (УЗ) контролем [3]. Распространенность использования данного метода связана с доступностью, дешевизной и простотой выполнения [4]. Однако метод имеет ряд существенных недостатков, таких как гипердиагностика клинически незначимых форм [5], высокий риск

инфекционных осложнений [6], кровотечения [7], низкая отрицательная прогностическая ценность, обуславливающая необходимость проведения повторной биопсии [8].

В целях устранения указанных недостатков предложена сатурационная биопсия (> 20 биоптатов), обеспечивающая большую выявляемость клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2) по сравнению со стандартной трансректальной биопсией [9, 10]. Однако при этом повышается выявляемость и клинически незначимых форм рака. Интенсивный забор гистологического материала также увеличивает риск травматизации, обуславливающей большую вероятность развития острой задержки мочи [11]. Кроме этого, сатурационная

биопсия, как правило, выполняется трансперинеально, что требует анестезиологического пособия [11].

С учетом несовершенства систематических методов биопсии под УЗ-контролем Европейской ассоциацией урологов в 2019 г. предложен так называемый MRI-pathway — алгоритм, согласно которому рекомендовано проводить мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) всем пациентам с подозрением на РПЖ, а при обнаружении очага ≥ 3 баллов по критериям PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) — выполнять магнитно-резонансную (МР) прицельную биопсию [3]. МР-прицельные методы биопсии неоднократно сравнивались с систематическими. Так, в исследовании PRECISION показано превосходство мультипараметрической МР/УЗ (мпМР/УЗ) fusion-биопсии над стандартной при диагностике клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2) [12], что также подтверждено в метаанализе W. Baccaglini и соавт. [13]. Однако в исследовании 4M не выявлено статистически достоверной разницы в обнаружении клинически значимых форм РПЖ (ISUP ≥ 2) между мпМР/УЗ fusion и стандартной биопсией. Тем не менее при проведении МР-прицельной биопсии показано существенное снижение выявления клинически незначимых форм РПЖ (ISUP 1) [12, 14]. В работе N.L. Hansen и соавт. установлено, что у пациентов с PI-RADS 3 выявляемость РПЖ значительно больше при проведении сатурационной биопсии по сравнению с мпМР/УЗ fusion-биопсией (96 и 44 %; $p < 0,01$). Однако при PI-RADS ≥ 4 выявляемость РПЖ между методами уже была сопоставима [15]. Следует отметить, что мпМР/УЗ fusion-биопсия меньше (на 40 %) выявляет клинически незначимого рака по сравнению с сатурационной биопсией [16]. Возможность проведения МР-прицельной биопсии под местной анестезией также необходимо отнести к ее преимуществам [17–19].

Противоречивость данных мировой литературы отражена в рекомендациях Европейской ассоциации урологов, в которых предписано выполнение комбинированной биопсии (систематической и прицельной) при наличии очага PI-RADS ≥ 3 при первичной диагностике [3].

Цель исследования — сравнение выявляемости клинически значимого РПЖ при проведении мпМР/УЗ fusion, стандартной и сатурационной трансректальной биопсии.

Материалы и методы

Проспективное исследование проведено с октября 2020 г. по январь 2022 г. в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета. В исследование были включены 96 пациентов. Критерии включения: уровень простатического специфического антигена (ПСА) > 2 нг/мл, и/или обнаружение подозрительного очага при проведении пальцевого ректального и/или трансректального ультразву-

кового исследования, и ≥ 3 баллов по критериям PI-RADS v.2.1 по результатам мпМРТ. Критерии исключения: ранее выявленный РПЖ, острый простатит за последние 3 мес, терапия ингибиторами 5 α -редуктазы за 3 мес до начала исследования, экстракапсулярное распространение, объем предстательной железы ≥ 80 см³, противопоказания к проведению мпМРТ.

Первичная конечная точка — выявляемость клинически значимого РПЖ (ISUP ≥ 2). Вторичные конечные точки — общая выявляемость РПЖ, выявляемость клинически незначимого РПЖ (ISUP 1), гистологическая эффективность (количество положительных биоптатов, длина биоптата, пораженного раком).

Изначально всем пациентам перед биопсией проводили трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (Flex Focus 500, внутрископический датчик, 4–12 МГц) и мпМРТ органов малого таза (Siemens Magnetom Skyra 3T; протокол: T2-взвешенное изображение, диффузионно-взвешенное изображение, карта измеряемого коэффициента диффузии, T1-взвешенное изображение, динамическое контрастное усиление). Изменения предстательной железы оценивали по шкале PI-RADS v.2.1. Забор гистологического материала проводили поэтапно. Первым этапом «раслепленный» уролог выполнял трансперинеальную мпМР/УЗ fusion и сатурационную биопсию (> 20 биоптатов). Вторым этапом «ослепленный» уролог проводил стандартную трансректальную биопсию. Биоптаты, полученные в процессе каждого из видов биопсии, были помещены отдельно. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 28-20 от 07.10.2020). Всеми пациентами подписана форма информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Анализ данных выполняли с использованием SPSS Statistics v.23.0. Исследование проводили в связанных выборках. Сравнение категориальных переменных осуществляли с применением χ^2 -критерия, непрерывных переменных — с помощью критерия one-way ANOVA. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены согласно START-критериям.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 63 года (межквартильный размах (interquartile range, IQR) 59; 68), объема предстательной железы — 47 см³ (IQR 39; 63 см³), уровня ПСА — 6,82 нг/мл (IQR 5,2; 9,5 нг/мл), плотности ПСА — 0,13 нг/мл/см³ (IQR 0,1; 0,2 нг/мл/см³). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При сравнении мпМР/УЗ fusion, стандартной и сатурационной биопсии не обнаружены статистически достоверные различия в отношении выявляемости клинически значимого (29, 24 и 28 %; $p = 0,81$)

Таблица 1. Характеристики пациентов с раком предстательной железы, включенных в исследование (n = 96)

Table 1. Characteristics of the patients with prostate cancer included in the study (n = 96)

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст (IQR), лет Age (IQR), years	63 (59; 68)
Объем предстательной железы (IQR), см ³ Prostate volume (IQR), cm ³	47 (39; 63)
Уровень ПСА (IQR), нг/мл PSA level (IQR), ng/mL	6,82 (5,2; 9,5)
Плотность ПСА (IQR), нг/мл/см ³ PSA density (IQR), ng/mL/cm ³	0,13 (0,1; 0,2)
Семейный анамнез рака предстательной железы, n (%) Family history of prostate cancer, n (%)	7 (7)
Биопсия, n (%): Biopsy, n (%):	
первичная primary	69 (72)
повторная repeat	27 (28)
Положительный результат пальцевого ректального исследования, n (%) Positive result of digital rectal exam, n (%)	16 (19)
Изменения при ультразвуковом исследовании, n (%) Changes during ultrasound exam, n (%)	27 (28)
Балл по критериям PI-RADS, n (%): PI-RADS score, n (%):	
3	39 (40)
4	41 (43)
5	16 (17)
Локализация очага, n (%): Lesion location, n (%):	
верхушка apex	17 (18)
средняя треть middle third	64 (67)
основание base	15 (16)
передние отделы anterior parts	24 (25)
задние отделы posterior pars	72 (75)
периферическая зона peripheral zone	71 (74)
транзитная зона transient zone	20 (21)
центральная зона central zone	2 (2)
передняя фибромускулярная строма anterior fibromuscular stroma	3 (3)

Примечание. IQR – межквартильный размах; ПСА – простатический специфический антиген; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System.

Note. IQR – interquartile range; PSA – prostate-specific antigen; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System.

и клинически незначимого (25, 26 и 35 %; $p = 0,43$) РПЖ. Общая выявляемость РПЖ при выполнении мпМР/УЗ fusion, стандартной и сатурационной биопсии также сопоставима – 54, 50 и 63 % ($p = 0,59$).

Доля положительных биоптатов, полученных при выполнении мпМР/УЗ fusion, стандартной и сатурационной биопсии, от общего числа биоптатов составила

33, 13 и 10 % соответственно ($p < 0,01$). Максимальная длина биоптата, пораженного раком, при мпМР/УЗ fusion-биопсии – 6,4 мм, при стандартной – 6,35 мм, при сатурационной – 5,1 мм ($p = 0,7$). Добавление систематических методов биопсии к МР-прицельной биопсии приводит к увеличению выявляемости клинически значимого рака на 7 % (табл. 2–4).

Таблица 2. Результаты мультипараметрической магнитно-резонансной/ультразвуковой fusion, стандартной и сатурационной биопсии предстательной железы

Table 2. Results of multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound-guided fusion, standard, and saturation biopsies of the prostate

Результат Result	Мультипараметрическая магнитно-резонансная/ультразву- ковая fusion-биопсия, n (%) Multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound-guided fusion biopsy, n (%)	Стандартная биопсия, n (%) Standard biopsy, n (%)	Сатурационная биопсия, n (%) Saturation biopsy, n (%)	p
Доброкачественная ткань Benign tissue	27 (28)	21 (22)	7 (7)	<0,01
Простатическая интраэпители- альная неоплазия низкой степени Low-grade prostatic intraepithelial neoplasia	3 (3)	11 (11)	4 (4)	—
Простатическая интраэпители- альная неоплазия высокой степени High-grade prostatic intraepithelial neoplasia	10 (10)	13 (13)	6 (6)	—
Атипичная мелкоацинарная пролиферация Atypical small acinar proliferation	4 (4)	3 (3)	18 (19)	—
Общая выявляемость РПЖ Overall prostate cancer detection rate	52 (54)	48 (50)	61 (63)	0,59
Клинически незначимый РПЖ (ISUP 1) Clinically insignificant prostate cancer (ISUP 1)	24 (25)	25 (26)	34 (35)	0,43
Клинически значимый РПЖ (ISUP ≥ 2) Clinically significant prostate cancer (ISUP ≥ 2)	28 (29)	23 (24)	27 (28)	0,81
ISUP: 1 2 3 4 5	24 (25) 14 (14) 7 (7) 4 (4) 3 (3)	25 (26) 8 (8) 10 (10) 2 (2) 3 (3)	34 (35) 14 (15) 7 (7) 3 (3) 3 (3)	—

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы; ISUP – Международное общество урологических патологов.

Note. PCa – prostate cancer; ISUP – International Society of Urological Pathology.

Таблица 3. Гистологическая эффективность

Table 3. Histological effectiveness

Показатель Characteristic	Мультипараметрическая магнитно-резонансная/ультразву- ковая fusion-биопсия Multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound-guided fusion biopsy	Стандартная биопсия Standard biopsy	Сатурационная биопсия Saturation biopsy	<i>p</i>
Всего биоптатов, <i>n</i> Total number of biopsy samples, <i>n</i>	479	996	2287	—
Положительные биоптаты, <i>n</i> (%) Positive biopsy samples, <i>n</i> (%)	159 (33)	134 (13)	239 (10)	<0,01
Максимальная длина биоптата, пораженного раком (IQR), мм Maximal positive core length (IQR), mm	6,4 (4,7; 8,1)	6,35 (4,7; 8,1)	5,1 (3,6; 7,0)	0,70

Примечание. IQR — межквартильный размах.

Note. IQR — interquartile range.

Таблица 4. Сравнение с гистологическим заключением после простатэктомии

Table 4. Comparison with histological conclusion after prostatectomy

Показатель Characteristic	Мультипараметрическая маг- нитно-резонансная/ультразвуко- вая fusion-биопсия Multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound-guided fusion biopsy	Стандартная биопсия Standard biopsy	Сатурационная биопсия Saturation biopsy	<i>p</i>
Пациенты, которым выполнена радикальная простатэктомия, <i>n</i> Patients who underwent radical prostatectomy, <i>n</i>	29	28	33	—
Корректное определение, <i>n</i> (%) Correct detection, <i>n</i> (%)	17 (58)	15 (53)	17 (51)	0,69
Повышение балла по шкале Глисона, <i>n</i> (%) Increased Gleason score, <i>n</i> (%)	18 (62)	21 (75)	18 (54)	0,64
Понижение балла по шкале Глисона, <i>n</i> (%) Decreased Gleason score, <i>n</i> (%)	3 (10)	1(3)	3 (9)	0,56
Добавочная ценность, <i>n</i> (%) Added value, <i>n</i> (%)	Не применимо Not applicable	2 (7)	2 (7)	—

Обсуждение

Выявляемость клинически значимого и клинически незначимого РПЖ, как и общая выявляемость, сопоставима при сравнении систематических методов биопсии и мпМР/УЗ fusion-биопсии. Доля положительных биоптатов в 3 раза больше при проведении мпМР/УЗ fusion-биопсии, максимальная длина биоптата, пораженного раком, сравнима.

Полученные результаты согласуются с данными исследования MRI-FIRST, в котором не выявлено статистически значимой разницы в обнаружении клинически

значимых форм РПЖ при сравнении мпМР/УЗ fusion и стандартной биопсии (32,3 и 29,9 %; $p = 0,38$) [20]. Однако в исследовании M. Borghesi и соавт. выполнение мпМР/УЗ fusion-биопсии обеспечило большую выявляемость клинически значимого РПЖ по сравнению со стандартной биопсией, тем не менее разница статистически недостоверна (30,8 и 26,9 % соответственно; $p = 0,705$) [21]. В метаанализе W. Baccaglini и соавт. продемонстрировано превосходство мпМР/УЗ fusion-биопсии над стандартной биопсией (88 и 76 % соответственно, $p < 0,001$) в отношении выявляемости клинически

значимого РПЖ [13]. Посредством сатурационной биопсии возможно выявить больше клинически значимого РПЖ по сравнению с мпМР/УЗ fusion-биопсией (48,5 и 40,5 % соответственно) [22].

Проведение МР-прицельной биопсии, предположительно, снижает выявление клинически незначимых форм РПЖ. При выполнении мпМР/УЗ fusion-биопсии выявляемость клинически незначимого РПЖ меньше по сравнению со стандартной биопсией, что подтверждается данными исследований MRI-FIRST (5,6 и 19,5 %; $p < 0,001$) и 4М (14 и 25 %; $p < 0,001$) [14, 20], а также метаанализа, в котором показано, что выявляемость клинически незначимого РПЖ ниже при выполнении МР-прицельной биопсии по сравнению со стандартной (относительный риск 0,65; 95 % доверительный интервал 0,55–0,77; $p < 0,001$) [23]. Тем не менее результаты нашей работы не подтверждают это предположение, что, в свою очередь, согласуется с данными, полученными Н. Goldberg и соавт. (разница рисков 0; 95 % доверительный интервал –3...3; $p = 0,96$) [24].

В ряде работ отмечается более высокая общая выявляемость РПЖ при проведении мпМР/УЗ fusion-биопсии, чем при стандартной биопсии [23, 25]. Однако при сравнении общей выявляемости РПЖ в исследовании М. Kroenig и соавт. не обнаружено статически значимой разницы между мпМР/УЗ fusion и сатурационной биопсией (44,2 и 50,0 %; $p < 0,001$) [16], что находит отражение и в нашей работе.

При рассмотрении гистологической эффективности мпМР/УЗ fusion-биопсия превосходит систематические методы биопсии в отношении доли положительных биоптатов. В исследовании С. Arsov и соавт. показано, что доля положительных биоптатов в 2 раза больше при проведении мпМР/УЗ fusion-биопсии, чем при стандартной биопсии (18 и 9 % соответственно; $p < 0,001$) [26]. В исследовании Р.Р. Kayano и соавт. при использовании мпМР/УЗ fusion-биопсии доля положительных биоптатов составила 85 %, в то время как при стандартной биопсии – 65 % ($p < 0,007$) [27].

В отношении максимальной длины биоптата, пораженного раком, в нашей работе не выявлено статистически значимых различий при сравнении указанных методов биопсии. При этом данные мировой литера-

туры демонстрируют, что мпМР/УЗ fusion-биопсия ассоциирована с большей максимальной длиной биоптата, пораженного раком. Так, в исследовании Y. Yamada и соавт. максимальная длина биоптата, пораженного раком, при проведении мпМР/УЗ fusion-биопсии составила 8 (1–19) мм, при сатурационной – 5 (0,5–16) мм ($p < 0,0001$) [28]. Аналогично в исследовании В. Covin и соавт. максимальная длина биоптата, пораженного раком, при выполнении мпМР/УЗ fusion-биопсии – 6,9 (5,0–8,8) мм, при стандартной – 2,6 (1,9–3,3) мм ($p < 0,0001$) [29]. Вышеуказанные различия в гистологической эффективности обусловлены самим принципом МР-прицельной биопсии: в отличие от систематической биопсии забор гистологического материала производится непосредственно из подозрительного очага.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, каждая предшествующая биопсия могла оказать влияние на результаты последующих из-за отека и деформации предстательной железы. Во-вторых, только у трети пациентов доступны данные для анализа гистологических заключений после радикальной простатэктомии, что могло отразиться на результатах. На объективную интерпретацию результатов мог оказать влияние смешанный характер выборки (сравнивались данные пациентов, которым выполнялась как первичная, так и повторная биопсия). Последним ограничением работы следует указать отсутствие анализа послеоперационных осложнений, проведение которого невозможно ввиду дизайна исследования.

Заключение

Выявляемость клинически значимого, клинически незначимого и общая выявляемость РПЖ сопоставимы при сравнении систематических методов биопсии и мпМР/УЗ fusion-биопсии. Последняя превосходит систематические методы биопсии исключительно в отношении доли положительных биоптатов. Максимальная длина биоптата, пораженного раком, в свою очередь, статистически не различается. Таким образом, мпМР/УЗ fusion-биопсия демонстрирует сопоставимые результаты выявляемости клинически значимого РПЖ, при этом для верификации диагноза необходимо существенно меньшее количество биоптатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aizer A.A., Gu X., Chen M.H. et al. Cost implications and complications of overtreatment of low-risk prostate cancer in the united states. *J Natl Compr Cancer Netw* 2015;13(1):61–8. DOI: 10.6004/JNCCN.2015.0009
2. Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095–101. DOI: 10.1001/JAMA.293.17.2095
3. European Association of Urology. Available at: <https://uroweb.org/> (accessed Sep. 06, 2022).
4. Eure G., Fanney D., Lin J. et al. Comparison of conventional transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and micro-ultrasound for visualizing prostate cancer in an active surveillance population: a feasibility study. *Can Urol Assoc J* 2019;13(3):E70–7. DOI: 10.5489/CUAJ.5361
5. Loeb S., Bjurlin M.A., Nicholson J. et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(6):1046–55. DOI: 10.1016/J.EURURO.2013.12.062
6. Wagenlehner F.M.E., van Oostrum E., Tenke P. et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global

- Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013;63(3):521–7. DOI: 10.1016/J.EURURO.2012.06.003
7. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876–92. DOI: 10.1016/J.EURURO.2013.05.049
8. Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. et al. Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial. *BJU Int* 2013;111(6):988–96. DOI: 10.1111/J.1464-410X.2012.11607.X
9. Ahyai S.A., Isbarn H., Karakiewicz P.I. et al. The presence of prostate cancer on saturation biopsy can be accurately predicted. *BJU Int* 2010;105(5):636–41. DOI: 10.1111/J.1464-410X.2009.08744.X
10. Scattoni V., Zlotta A., Montironi R. et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52(5):1309–22. DOI: 10.1016/J.EURURO.2007.08.006
11. Pepe P., Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013;81(6):1142–6. DOI: 10.1016/J.UROLOGY.2013.02.019
12. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767–77. DOI: 10.1056/NEJMOA1801993
13. Baccaglini W., Glina F.P.A., Pazeto C.L. et al. mpMRI-targeted biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. *Curr Opin Urol* 2020;30(5):711–9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000801
14. Van der Leest M., Cornel E., Israël B. et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2019;75(4):570–8. DOI: 10.1016/J.EURURO.2018.11.023
15. Hansen N.L., Kesch C., Barrett T. et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int* 2017;120(5):631–8. DOI: 10.1111/BJU.13711
16. Kroenig M., Schaal K., Benndorf M. et al. Diagnostic accuracy of robot-guided, software based transperineal MRI/TRUS fusion biopsy of the prostate in a high risk population of previously biopsy negative men. *Biomed Res Int* 2016;2016:2384894. DOI: 10.1155/2016/2384894
17. Barrett T., Rajesh A., Rosenkrantz A.B. et al. PI-RADS version 2.1: one small step for prostate MRI. *Clin Radiol* 2019;74(11):841–52. DOI: 10.1016/J.CRAD.2019.05.019
18. Panebianco V., Barchetti F., Manenti G. et al. MR imaging-guided prostate biopsy: technical features and preliminary results. *Radiol Med* 2015;120(6):571–8. DOI: 10.1007/S11547-014-0490-0
19. Kasabwala K., Patel N., Cricco-Lizza E. et al. The learning curve for magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2019;2(2):135–40. DOI: 10.1016/J.EUO.2018.07.005
20. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R. et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2
21. Borghesi M., Bianchi L., Barbaresi U. et al. Diagnostic performance of MRI/TRUS fusion-guided biopsies vs. systematic prostate biopsies in biopsy-naïve, previous negative biopsy patients and men undergoing active surveillance. *Minerva Urol Nephrol* 2021;73(3):357–66. DOI: 10.23736/S2724-6051.20.03758-3
22. Simmons L.A.M., Kanthabalan A., Arya M. et al. Accuracy of transperineal targeted prostate biopsies, visual estimation and image fusion in men needing repeat biopsy in the PICTURE trial. *J Urol* 2018;200(6):1227–34. DOI: 10.1016/J.JURO.2018.07.001
23. Xie J., Jin C., Liu M. et al. MRI/transrectal ultrasound fusion-guided targeted biopsy and transrectal ultrasound-guided systematic biopsy for diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:880336. DOI: 10.3389/FONC.2022.880336
24. Goldberg H., Ahmad A.E., Chandrasekar T. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound informed prostate biopsy for prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203(6):1085–93. DOI: 10.1097/JU.0000000000000595
25. Mariotti G.C., Falsarella P.M., Garcia R.G. et al. Incremental diagnostic value of targeted biopsy using mpMRI-TRUS fusion versus 14-fragments prostatic biopsy: a prospective controlled study. *Eur Radiol* 2018;28(1):11–6. DOI: 10.1007/S00330-017-4939-0
26. Arsov C., Rabenalt R., Blondin D. et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2015;68(4):713–20. DOI: 10.1016/J.EURURO.2015.06.008
27. Kayano P.P., Carneiro A., Mendonça Lopez Castilho T. et al. Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2018;44(6):1106–13. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0552
28. Yamada Y., Fujihara A., Shiraiishi T. et al. Magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion-targeted prostate biopsy using three-dimensional ultrasound-based organ-tracking technology: initial experience in Japan. *Int J Urol* 2019;26(5):544–9. DOI: 10.1111/IJU.13924
29. Covin B., Roumiguié M., Quintyn-Ranty M.L. et al. Refining the risk-stratification of transrectal biopsy-detected prostate cancer by elastic fusion registration transperineal biopsies. *World J Urol* 2019;37(2):269–75. DOI: 10.1007/S00345-018-2459-4

Вклад авторов

В.С. Петов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), написание текста статьи;
 Е.Ю. Тимофеева: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.К. Базаркин, А.О. Морозов: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи;
 М.С. Тараткин, Т.М. Ганжа, С.П. Данилов, Я.Н. Чернов, А.Ф. Абдусаламов: получение данных для анализа;
 А.В. Амосов, Д.В. Еникеев, Г.Е. Крупинов: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

V.S. Petov: developing the design of study, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), article writing;
 E.Yu. Timofeeva: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.K. Bazarkin, A.O. Morozov: analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme;
 M.S. Taratkin, T.M. Ganzha, S.P. Danilov, Ya.N. Chernov, A.F. Abdusalamov: obtaining data for analysis;
 A.V. Amosov, D.V. Enikeev, G.E. Krupinov: developing the review design.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Петов / V.S. Petov: <https://orcid.org/0000-0003-1795-1913>
А.К. Базаркин / A.K. Bazarkin: <https://orcid.org/0000-0003-3552-4851>
А.О. Морозов / A.O. Morozov: <https://orcid.org/0000-0001-6694-837X>
М.С. Тараткин / M.S. Taratkin: <https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>
Т.М. Ганжа / T.M. Ganzha: <https://orcid.org/0000-0002-1802-5500>
А.Ф. Абдусаламов / A.F. Abdusalomov: <https://orcid.org/0000-0002-9197-9204>
А.В. Амосов / A.V. Amosov: <https://orcid.org/0000-0003-0676-4821>
Д.В. Еникеев / D.V. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>
Г.Е. Крупинов / G.E. Krupinov: <https://orcid.org/0000-0002-2571-8671>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол № 28-20 от 07.10.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Protocol No. 28-20 dated 07.10.2020.

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

Результаты радикальной простатэктомии при лечении местно-распространенного рака предстательной железы: клинические наблюдения

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов², И.Н. Орлов¹, К.В. Сивак¹, О.Н. Скрябин¹, В.В. Перепелица¹, А.С. Катунин¹,
С.Ю. Яшева¹, А.С. Зайцев¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов rusfa@yandex.ru

Введение. Радикальная простатэктомия при лечении местно-распространенного рака предстательной железы в настоящее время рекомендована в качестве одного из этапов мультимодальной терапии. Целесообразность оперативного вмешательства остается предметом дискуссии. На основании результатов собственных исследований сторонники хирургической тактики лечения местно-распространенного рака предстательной железы указывают на эффективность и относительную безопасность радикальной простатэктомии, противники – на ассоциированную с операцией высокую вероятность положительного хирургического края, локального рецидивирования опухоли, лимфогенного метастазирования и формирования отдаленных метастазов.

Цель исследования – оценка результатов лапароскопической радикальной простатэктомии, проводившейся в комплексе с расширенной тазовой лимфаденэктомией, при лечении аденокарциномы предстательной железы T3a–3bN0M0.

Материалы и методы. Рассмотрены периоперационные, функциональные и онкологические результаты хирургического лечения больных местно-распространенным раком предстательной железы ($n = 32$) в возрасте от 46 до 71 года. Период наблюдения составил 9–36 мес (медиана 13 мес).

Результаты. Общая продолжительность хирургического вмешательства и объем интраоперационной кровопотери составили в среднем $182,69 \pm 3,99$ мин и $253,06 \pm 9,80$ мл соответственно. Завышение клинической стадии заболевания по данным гистологического исследования операционного материала наблюдалось у 6,3 % больных. После вмешательства функция удержания мочи была сохранена и не требовала коррекции у 65,6 % мужчин. У всех пациентов через 6 мес после операции были нормализованы объем мочеиспускания, его максимальная и средняя скорости, появилась тенденция к уменьшению объема остаточной мочи. За все время наблюдения признаки формирования биохимического рецидива отсутствовали у 78,1 % пациентов. Ни один из участников не выбыл из исследования по причине смерти.

Заключение. За последние 20 лет в специальной медицинской периодике авторскими коллективами из разных стран показаны ближайшие и отдаленные (период наблюдения от 3 до 20 лет) результаты радикального хирургического лечения местно-распространенного рака предстательной железы не менее чем у 80 тыс. пациентов в совокупности, при этом критерием исключения из исследований являлось проведение адъювантной терапии. Выводы авторов свидетельствуют об эффективности и относительной безопасности оперативного лечения местно-распространенного рака предстательной железы, а также о значимости расширенной тазовой лимфаденэктомии, позволяющей оптимизировать тактику адъювантной терапии при ее необходимости. Результаты наших наблюдений полностью сопоставимы с данными литературы. В настоящее время продолжаются научные изыскания, направленные на улучшение результатов хирургического лечения местно-распространенного рака предстательной железы, в частности на уточнение роли отдельных прогностических факторов, совершенствование методов прогнозирования и выбора рациональной схемы лечебных мероприятий.

Ключевые слова: местно-распространенный рак предстательной железы, хирургическое лечение, лапароскопическая радикальная простатэктомия, расширенная тазовая лимфаденэктомия, функциональный результат, онкологический результат

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Результаты радикальной простатэктомии при лечении местно-распространенного рака предстательной железы: клинические наблюдения. Онкоурология 2022;18(4):42–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-42-55

Outcomes of radical prostatectomy in treatment of locally advanced prostate cancer: clinical observations

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov², I.N. Orlov¹, K.V. Sivak¹, O.N. Skryabin¹, V.V. Perepelitsa¹, A.S. Katunin¹, S.Yu. Yasheva¹, A.S. Zaytsev¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Ruslan Guseynovich Guseynov rusfa@yandex.ru

Background. Radical prostatectomy in treatment of locally advanced prostate cancer is currently recommended as one of the stages of multimodal therapy. Despite this, the expediency of surgical intervention remains a subject of discussion: based on the results of their own research, supporters of surgical tactics for treatment of locally advanced prostate cancer point to the effectiveness and relative safety of radical prostatectomy, opponents point to the high probability of a positive surgical edge associated with the operation, local tumor recurrence, lymphogenic metastasis, and formation of distant metastases.

Aim. To evaluate the outcomes of laparoscopic radical prostatectomy performed in combination with expanded pelvic lymphadenectomy in treatment of prostate adenocarcinoma T3a–3bN0M0.

Materials and methods. The perioperative, functional, and oncological results of surgical treatment of patients with locally advanced prostate cancer ($n = 32$) aged between 46 years to 71 years were analyzed. The follow-up period averaged 9–36 months (median 13 months).

Results. Mean total duration of surgical intervention and mean volume of intraoperative blood loss were 182.69 ± 3.99 minutes and 253.06 ± 9.80 ml, respectively. Overestimation of the clinical stage of the disease, according to histological examination of the surgical material, was observed in 6.3 % of patients. After the intervention, the function of urinary retention was preserved and did not require correction in 65.6 % of men. In all patients 6 months after the operation, the urinary volume, maximum and mean urine flow rates were normalized, and there was a trend toward a decrease in the post-void residual volume. During the entire follow-up period, there were no signs of biochemical relapse in 78.1 % of patients. None of the participants dropped out of the study due to death.

Conclusion. Over the last 20 years in specialized medical periodicals, author teams from various countries have shown the immediate and remote (follow-up period from 3 to 20 years) outcomes of radical surgical treatment of locally advanced prostate cancer in at least 80,000 patients in total, while the criterion for exclusion from research was adjuvant therapy. The authors' conclusions indicate the effectiveness and relative safety of surgical treatment of locally advanced prostate cancer, as well as the importance of extended pelvic lymphadenectomy, which allows to optimize the tactics of adjuvant therapy if necessary. The results of our own observations are completely comparable with the literature data. Currently, scientific research is continuing with the aim of improving the outcomes of surgical treatment of locally advanced prostate cancer, in particular clarifying the role of individual prognostic factors, improving prediction techniques and choosing a rational scheme of treatment measures.

Keywords: locally advanced prostate cancer, surgical treatment, laparoscopic radical prostatectomy, expanded pelvic lymphadenectomy, functional results, oncological results

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. Outcomes of radical prostatectomy in treatment of locally advanced prostate cancer: clinical observations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):42–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-42-55

Введение

Согласно данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии в России в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) был впервые выявлен у 38 223 мужчин, послужил причиной смерти 13 456 россиян, среди мужского населения России занимал 2-е место (14,9 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и 3-е место (8,6 %) — в структуре смертности от них. За период с 2010 по 2020 г. среднегодовой темп увеличения заболеваемости РПЖ составил 2,62 %, всего за последние

10 лет число впервые выявленных случаев РПЖ возросло на 30,6 % [1]. Встречаемость местно-распространенной формы (стадия T3a–3bN0M0) среди всех случаев РПЖ, по обобщенным данным литературы, опубликованным за последнее десятилетие, составлял примерно 21,5–68,5 % [2–6].

Лечение местно-распространенного РПЖ направлено на ликвидацию злокачественного разрастания, максимально возможное пролонгирование безрецидивного периода и онкоспецифической выживаемости, обеспечение максимально возможно высокого уровня качества жизни больных. В качестве методов лечения сейчас применяют радикальную простатэктомию (РПЭ)

с обязательной расширенной тазовой лимфаденэктомией (РТЛАЭ), лучевую, гормональную и/или химиотерапию, а также их сочетания, используемые в рамках мультимодальной концепции лечения местно-распространенного РПЖ [7, 8]. Внедрение данных технологий в клиническую практику курации больных местно-распространенным РПЖ состоялось в конце последнего десятилетия XX века [9].

При выборе методов лечения, а также очередности их применения учитывают клиническую стадию РПЖ по классификации TNM, возрастной и соматический статус, ожидаемую продолжительность жизни, а также пожелания самого пациента после информирования, в том числе о достоинствах и недостатках каждого метода и связанных с ними рисках, согласно статье 22 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», принятого к действию 21 ноября 2011 г. [10]. В частности, при оперативном лечении местно-распространенного РПЖ пациенты в обязательном порядке предупреждаются о возможной необходимости адъювантной или спасительной лучевой терапии [11, 12].

В настоящее время в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) 2020 г. РПЭ рассматривается как один из этапов мультимодальной терапии местно-распространенного РПЖ при условии достаточного хирургического опыта и тщательного отбора пациентов [13, 14]. Критерии отбора пациентов, по мнению значительного числа исследователей, остаются предметом дискуссий. Несмотря на выводы EAU, в специальной медицинской периодике продолжается обсуждение вопроса об оправданности использования РПЭ при лечении местно-распространенного РПЖ. В рамках такой дискуссии многие специалисты на основании итогов собственных исследований отмечают высокие онкологические результаты РПЭ, применявшейся в качестве как монотерапии, так и компонента мультимодального лечения местно-распространенного РПЖ, подтверждают абсолютную сопоставимость этих результатов с таковыми после лучевой и/или гормональной терапии, подчеркивают диагностическую значимость хирургического вмешательства [15–19]. Другие авторы, также руководствуясь собственными данными, полностью оспаривают целесообразность радикального хирургического вмешательства в рассматриваемой ситуации в связи с обусловленными РПЭ повышенными рисками положительного хирургического края, локального рецидивирования опухоли, лимфогенного метастазирования и формирования отдаленных метастазов [20–23].

Цель исследования — оценка результатов лапароскопической РПЭ (ЛРПЭ), проводившейся в комплексе с РТЛАЭ, при лечении аденокарциномы предстательной железы T3a–3bN0M0.

Материалы и методы

Исследование выполнено в городском центре эндоскопической урологии и новых технологий (ГЦЭУиНТ), функционирующем на базе урологических отделений Клинической больницы Святителя Луки (Санкт-Петербург).

Материалами исследования послужили данные медицинских карт 32 пациентов в возрасте от 46 до 71 года (средний возраст $62,38 \pm 1,52$ года, медиана 62 года, мода 61 год), в разное время находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении № 2 ГЦЭУиНТ по поводу аденокарциномы предстательной железы T3a–3bN0M0 с января 2014 г. по декабрь 2022 г. Наблюдение за состоянием пациентов продолжалось в течение 9–36 мес после операции, медиана времени курации составила 13 мес. Из медицинских карт были получены данные о результатах до- и послеоперационного обследования больных, ставшие объектами изучения.

В рамках дооперационных диагностических мероприятий проводились:

- выявление субъективных признаков заболевания и особенностей анамнеза;
- физикальный осмотр;
- прижизненное цитологическое исследование биоптатов, полученных из 12 точек предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем;
- магнитно-резонансная томография органов малого таза в режиме 3 Тл и по протоколу PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) v.2.1 (перед взятием биоптатов предстательной железы);
- определение объема предстательной железы по данным ультразвукового исследования;
- расчет вероятности поражения тазовых лимфатических узлов по номограмме Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC), выраженности нарушений мочеиспускания при аденокарциноме предстательной железы T3a–3bN0M0 по Международной шкале симптомов со стороны предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS);
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства;
- остеосцинтиграфия.

Непосредственно после операции рассматривались ее периоперационные результаты (продолжительность вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, длительность нахождения в стационаре после операции, встречаемость интра- и послеоперационных осложнений), осуществлялось прижизненное патологоанатомическое исследование операционного материала.

До и после хирургического вмешательства оценивали в сравнении:

- клеточный и биохимический состав крови, физико-химические свойства мочи и клеточный состав ее осадка, свертывающую и противосвертывающую активность крови;
- максимальную и среднюю скорость мочеиспускания (мл/с), объем мочеиспускания и объем остаточной мочи (мл) по данным урофлоуметрического исследования, проводимого перед началом вмешательства, а также через 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес после него;
- Международный индекс эректильной функции (МИЭФ), для определения которого использовали анкету МИЭФ-5, включающую 5 вопросов с вариантами ответов, оцениваемыми определенным числом баллов. Сумма баллов, равная 5–10, 11–15 и 16–20, соответствовала выраженной, умеренной и легкой эректильной дисфункции соответственно. Показатель МИЭФ находился в пределах от 21 до 25 баллов, если эректильная дисфункция отсутствовала;
- общий уровень простатического специфического антигена (ПСА, нг/мл) в сыворотке крови в целях выявления и оценки частоты встречаемости биохимического рецидива (БХР), который считали состоявшимся при получении 2 последовательных приростов сывороточной концентрации ПСА более чем на 0,2 нг/мл. Лабораторные определения сывороточной концентрации анализатора выполняли до начала хирургического лечения, в конце 3-го и 6-го месяца после операции, далее — через каждые 6 мес.

После проведенных ЛРПЭ и РТЛАЭ определяли:

- частоту формирования стрессового недержания мочи (СНМ), динамику восстановления нарушенной функции удержания мочи и влияние СНМ на качество жизни пациентов. Для решения 2 последних задач применяли опросник ICIQ-SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form, Международное соглашение по вопросу о недержании мочи) с выделением следующих степеней недержания мочи: очень тяжелой (19–21 балл), тяжелой (13–18 баллов), средней (6–12 баллов), легкой (1–5 баллов) и незначительной (0 баллов);
- общую и онкоспецифическую выживаемость пациентов.

Для статистической обработки результатов исследования применяли программы IBM SPSS Statistics (версия 23, русскоязычная) и Microsoft Excel 2010.

Результаты

Все пациенты при поступлении на плановое стационарное лечение предъявляли достаточно одно-

типные жалобы: вялость (слабость) струи мочи при мочеиспускании, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание днем и потребность помочиться ночью (до 2–3 раз), красноватое окрашивание мочи. Один из больных указывал на то, что в течение последних 12 ч его тревожили постоянные позывы к мочеиспусканию, ощущение распирающего над лоном и невозможность самостоятельно помочиться.

Анамнез всех больных был отягощен сопутствующими заболеваниями. Чаще всего (78,1 % больных) регистрировались гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия с уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений, равным 3–4, а также хроническая сердечная недостаточность I–II функциональных классов (65,6 % больных). У 15 (46,9 %) из 32 пациентов имела место ишемическая болезнь сердца в форме стенокардии различных функциональных классов. Кроме того, у отдельных больных были диагностированы нарушения сердечного ритма в виде атриовентрикулярной блокады I степени и постоянной фибрилляции предсердий, хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, хронический дуоденит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и др. (табл. 1).

Результаты магнитно-резонансной томографии и прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала предстательной железы, полученные в рамках дооперационного обследования, свидетельствовали о наличии у всех пациентов местнораспространенной аденокарциномы предстательной железы. Клиническая стадия T3aN0M0 зарегистрирована у 21,9 % мужчин, T3bN0M0 — у 78,1 %. Сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) зафиксирована у 21,9 % пациентов, 7 (3 + 4) — у 43,8 %, 7 (4 + 3) — у 21,9 %, 9 (5 + 4) — у 12,5 %.

Сывороточный уровень ПСА в среднем равнялся $41,41 \pm 2,38$ (21,88–59,13) нг/мл, объем предстательной железы составлял $60,16 \pm 2,99$ (40–80) см³ (табл. 2), т. е. был увеличен примерно в 1,5–3,0 раза по сравнению с физиологически оптимальным объемом железы для мужчин в возрасте 45–70 лет.

До операции у всех пациентов отмечались высокий риск метастатического поражения тазовых лимфатических узлов ($44,16 \pm 5,05$ (13–84) % по номограмме MSKCC), весьма выраженные нарушения мочеиспускания по данным урофлоуметрии (снижение максимальной и средней скорости мочеиспускания до $8,61 \pm 0,18$ и $5,91 \pm 0,18$ мл/с соответственно, уменьшение объема мочеиспускания до $169,75 \pm 4,65$ мл, увеличение объема остаточной мочи до $51,78 \pm 0,58$ мл) и результатам тестирования по шкале IPSS (сумма баллов $22,88 \pm 0,65$ (18–27)), существенное ухудшение качества жизни участников за счет расстройств мочеиспускания со снижением показателя QoL (quality of life) шкалы IPSS до $5,66 \pm 0,85$ (5,00–6,00) балла (см. табл. 2).

Таблица 1. Структура сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование
Table 1. Structure of concomitant pathology in patients included in the study

Нозология Nosology	n (%)
Гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия Hypertensive heart disease and arterial hypertension	25 (78,1)
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	21 (65,6)
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, I–II функциональные классы Ischemic heart disease, angina, functional classes I–II	15 (46,9)
Дилатационная кардиомиопатия Dilated cardiomyopathy	4 (12,5)
Атриовентрикулярная блокада I степени Atrioventricular blockade, grade I	2 (6,3)
Постоянная фибрилляция предсердий Constant atrial fibrillation	2 (6,3)
Ожирение Obesity	13 (40,6)
Хронический бронхит в стадии ремиссии Chronic bronchitis in remission	7 (21,9)
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	6 (18,8)
Хронический гастродуоденит Chronic gastroduodenitis	5 (15,6)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии Duodenal ulcers in remission	7 (21,9)
Жировой гепатоз Fatty liver disease	2 (6,3)
Дисциркуляторная энцефалопатия Dyscirculatory encephalopathy	3 (9,38)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий без значимых стенозов Atherosclerosis of the brachiocephalic arteries without significant stenoses	4 (12,5)
Дегенеративно-дистрофическое заболевание межпозвоночного диска Degenerative-dystrophic disk disease	1 (3,1)
Корешковый синдром L4 слева на фоне грыжеобразования межпозвоночного диска Radicular syndrome L4 in the context of intervertebral disk herniation	1 (3,1)
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	5 (15,6)
Дислипидемия Dyslipidemia	5 (15,6)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с аденокарциномой предстательной железы T3a–3bN0M0 (количественные данные дооперационного обследования)

Table 2. Clinical characteristics of patients with prostate adenocarcinoma T3a–3bN0M0 (quantitative preoperative data)

Показатель Characteristic	Среднее значение Mean	Стандартная ошибка сред- него значения Standard deviation	Медиана Median	Мода Mode	Среднеква- дратичное отклонение Mean-square deviation	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Содержание в сыворотке крови общего простатического специфического антигена, нг/мл Serum prostate-specific antigen level, ng/ml	41,41	2,38	40,24	47,22	12,79	21,88	59,13
Объем предстательной железы по данным ультразвукового исследо- вания, см ³ Prostate volume per ultrasound examination, cm ³	60,16	2,99	55,00	45,00*	16,92	40,00	80,00
Вероятность поражения тазовых лимфатических узлов, рассчитанная по номограмме MSKCC, % Probability of pelvic lymph node lesions per MSKCC nomogram, %	44,16	5,05	42,00	13,00	28,58	13,00	84,00
Выраженность нарушений мочеиспу- скания по шкале IPSS, баллы Severity of lower urinary tract symptoms per the IPSS scale, score	22,88	0,65	24,00	18,00*	3,66	18,00	27,00
Влияние нарушений мочеиспускания на качество жизни (показатель QoL шкалы IPSS), баллы Effect of lower urinary tract symptoms on quality of life (QoL in IPSS scale), score	5,66	0,85	6,00	6,00	0,48	5,00	6,00
МИЭФ, баллы (n = 3) IIEF, score (n = 3)	16,00	2,65	15,00	12,00*	4,58	12,00	21,00
Максимальная скорость мочеиспуска- ния по данным урофлоуметрии, мл/с Maximum urine flow rate per uroflowmetry, ml/s	8,61	0,18	8,20	8,20	1,01	7,50	10,40
Средняя скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии, мл/с Mean urine flow rate per uroflowmetry, ml/s	5,91	0,18	5,60	4,70*	1,01	4,70	7,80
Объем мочеиспускания по данным урофлоуметрии, мл Urinary volume per uroflowmetry, ml	169,75	4,65	158,00	142,00*	26,32	138,00	211,00
Объем остаточной мочи по данным урофлоуметрии, мл Post-void residual volume per uroflowmetry, ml	51,78	0,58	52,00	54,00	3,28	46,00	56,00

*Показано наименьшее из нескольких существующих модальных значений.

Примечание. MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга; IPSS – Международная шкала симптомов со стороны предстательной железы; QoL – качество жизни; МИЭФ – Международный индекс эректильной функции.

*Lower of several existing mode values is shown.

Note. MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IPSS – International Prostate Symptom Score; QoL – quality of life; IIEF – International Index of Erectile Function.

При дооперационной оценке состояния эректильной функции в личной беседе с пациентами было установлено, что только 34,4 % (11 из 32) участников перед началом лечения продолжали вести половую жизнь.

Показатель МИЭФ-5 у этих 11 мужчин, находившихся в возрасте 52–60 лет, варьировал в пределах от 12 до 21 балла, в среднем составил $16,00 \pm 2,65$ балла и был на 23,8–36,0 % статистически значимо меньше, чем

Таблица 3. Периоперационные результаты лапароскопической радикальной простатэктомии, выполненной в комплексе с расширенной диссекцией тазовых лимфатических узлов

Table 3. Perioperative outcomes of radical prostatectomy in combination with extended pelvic lymphadenectomy

Показатель Characteristic	Среднее значение Mean	Стандартная ошибка среднего значения Standard deviation	Медиана Median	Мода Mode	Среднеквадратичное отклонение Mean-square deviation	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Продолжительность операции, мин Operative time, min	182,69	3,99	180,00	151,00*	22,63	151,00	218,00
Объем интраоперационной кровопотери, мл Intraoperative blood loss, ml	253,06	9,80	250,00	224,00	55,44	153,00	346,00

*Показано наименьшее из нескольких существующих модальных значений.

*Lower of several existing mode values is shown.

таковой при полной достаточности эректильной функции. У остальных 65,6 % (21 из 32) пациентов, находившихся в возрасте 69–71 лет, половая жизнь отсутствовала, их результаты анкетирования по шкале МИЭФ-5 не учитывались.

Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства и остеосцинтиграфии свидетельствовали об отсутствии вторичного поражения исследуемых объектов.

На основании результатов дооперационного обследования у всех пациентов консилиумом специалистов ГЦЭУиНТ было принято решение о необходимости и оправданности в каждом из рассматриваемых случаев проведения ЛРПЭ в комплексе с РТЛАЭ с иссечением запирающих, наружных, внутренних и общих подвздошных, а также пресакральных лимфатических узлов.

Периоперационные результаты хирургических вмешательств, проведенных в соответствии с рекомендациями консилиума специалистов ГЦЭУиНТ, отражены в табл. 3. Общая продолжительность ЛРПЭ и РТЛАЭ варьировала от 151 до 218 мин и равнялась в среднем $182,69 \pm 3,99$ мин. Объем интраоперационной кровопотери составил $253,06 \pm 9,80$ (153–346) мл. Полученные данные в целом не отличались от результатов, представленных в публикациях других исследователей [24–28].

Через 7 сут после ЛРПЭ и РТЛАЭ удаляли уретральный катетер (профилированный, всегда используемый нами в целях минимизации риска инфекционных осложнений за счет продольных бороздок, идущих вдоль катетера), на следующий день после восстановления самостоятельного мочеиспускания и контрольного ультразвукового исследования пациентов выписывали на амбулаторный этап лечения.

Непосредственно после ЛРПЭ и РТЛАЭ для каждого из участников проводили прижизненное патологоанатомическое исследование операционного материала. У всех пациентов были выявлены гистологические признаки ацинарной аденокарциномы предстательной железы. Тотальная малигнизация основных и апикальных частей каждой доли предстательной железы имела место у 18 (56,3 %) пациентов, оставались свободными от опухолевого поражения отдельные участки левой и/или правой долей у 14 (43,7 %) больных. Признаки опухолевой инвазии в парапростатическую фиброзно-жировую ткань были отмечены у 88,5 % (28 из 32) мужчин, признаки перинеуральной инвазии — у всех участников. Двух- или одностороннее поражение семенных пузырьков наблюдалось у 78,1 % пациентов. Миграция клинической стадии T3bN0M0 в патоморфологическую стадию T2cN0M0 зарегистрирована у 2 (6,3 %) из 32 пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Стадия по классификации TNM рака предстательной железы до и после хирургического вмешательства, n (%)

Table 4. Prostate cancer TNM stage before and after surgical intervention, n (%)

Стадия Stage	До операции Prior to surgery	После операции After surgery
T2cN0M0	0	2 (6,3)
T3aN0M0	7 (21,9)	7 (21,9)
N3bN0M0	25 (78,1)	23 (71,9)

На следующие сутки после выполнения ЛРПЭ с РТЛАЭ в общих развернутых анализах крови пациентов отмечался лейкоцитоз до $9,50\text{--}13,50 \times 10^9/\text{л}$, сформировавшийся за счет абсолютного нейтрофилаза до $7,40\text{--}11,20 \times 10^9/\text{л}$, весьма вероятно развившегося в ответ на повреждение тканевых структур во время вмешательства. До операции у всех пациентов нарушения клеточного и биохимического состава крови отсутствовали.

В конце 1-го месяца после операции СНМ наблюдалось у 11 (34,4 %) из 32 больных. Число прожитых лет больных со СНМ составило 52–71 год, 7 из этих пациентов страдали ожирением I степени (индекс массы тела $32,5\text{--}34,6 \text{ кг}/\text{м}^2$). В анкетах ICIQ-SF все 11 мужчин объем подтекаемой мочи характеризовали как «достаточный», отмечали, что эпизоды СНМ возникали несколько раз в день при чихании, кашле, физической нагрузке, а также на пути к туалету, указывали на довольно заметное влияние данного расстройства на повседневную жизнь. На данном этапе мониторинга среднее суммарное число баллов по ICIQ-SF составило $14,45 \pm 0,37$ (13–16). Далее за счет уменьшения частоты эпизодов СНМ и объема подтекаемой жидкости отмечалось последовательное и статистически значимое снижение показателя ICIQ-SF до $12,45 \pm 0,39$; $9,64 \pm 1,15$ и $7,64 \pm 0,15$ балла в конце 3, 6 и 12-го месяцев мониторинга соответственно (табл. 5). Таким образом, разница между суммой баллов ICIQ-SF через 3, 6 и 12 мес после вмешательства и результатом

измерений на соответствующем предыдущем этапе мониторинга составляла 11,6; 23,7 и 20,7 % соответственно. В целом у мужчин со СНМ в течение 12 мес после операции отмечалась стойкая тенденция к восстановлению функции удержания мочи.

В табл. 6 и на рисунке показаны результаты послеоперационного урофлоуметрического обследования. Максимальная скорость мочеиспускания через 6 мес после ЛРПЭ и РТЛАЭ возросла на 22,1 % от $8,61 \pm 0,18$ до $10,51 \pm 0,04 \text{ мл}/\text{с}$ ($p = 0,02$) и оставалась на этом уровне до конца периода наблюдений. К концу 6-го месяца также повысилась средняя скорость мочеиспускания на 28,1 % по отношению к дооперационному уровню от $5,91 \pm 0,18$ до $7,57 \pm 0,28 \text{ мл}/\text{с}$ ($p = 0,01$). Далее отмечалась тенденция к медленному росту показателя, при завершающем измерении через 3 года после хирургического лечения средняя скорость мочеиспускания составила $9,09 \pm 0,01 \text{ мл}/\text{с}$ и была статистически значимо выше таковой до операции на 34,9 % ($p = 0,001$). Объем мочеиспускания, составлявший перед хирургическим лечением $169,75 \pm 4,65 \text{ мл}$, через 6 мес после ЛРПЭ и РТЛАЭ был равен $225,45 \pm 0,12 \text{ мл}$ ($p = 0,001$), на последующих этапах мониторинга варьировал от $238,39 \pm 0,40$ до $253,35 \pm 0,08 \text{ мл}$, через 2,5–3 года после вмешательства составил $220,45 \pm 0,24 \text{ мл}$, превысив таким образом результат дооперационных измерений на 22,9 % ($p = 0,001$). Объем остаточной мочи на протяжении всего периода наблюдения последовательно снижался, был статистически

Таблица 5. Влияние стрессового недержания мочи на качество жизни пациентов после хирургического вмешательства (сумма баллов по опроснику ICIQ-SF (Международное соглашение по вопросу о недержании мочи))

Table 5. Effect of stress urinary incontinence on patients' quality of life after surgical intervention (total score per the ICIQ-SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form) scale)

Этап мониторинга, месяц после операции Monitoring stage, month after surgery	Среднее значение Mean	Стандартная ошибка среднего значения Standard deviation	Медиана Median	Мода Mode	Среднеквадратичное отклонение Mean-square deviation	Минимум Minimum	Максимум Maximum
1-й 1 st	14,45	0,37	14,00	13,00*	1,21	13,00	16,00
3-й 3 rd	12,45 ¹	0,39	13,00	11,00*	1,29	11,00	14,00
6-й 6 th	9,64 ^{1,2}	1,15	10,00	10,00	0,50	9,00	10,00
12-й 12 th	7,64 ^{1,2#}	0,15	8,00	8,00	0,50	7,00	8,00

*Показано наименьшее из нескольких существующих модальных значений.

¹Наличие статистически значимых различий между результатами измерений через 1 и 3 мес после хирургического вмешательства.

²Наличие статистически значимых различий между результатами измерений через 3 и 6 мес после хирургического вмешательства.

[#]Отсутствие статистически значимых различий между результатами в конце 6-го месяца после операции.

*Lower of several existing mode values is shown.

¹Presence of statistically significant differences between the measurements 1 and 3 months after intervention.

²Presence of statistically significant differences between the measurements 3 and 6 months after intervention.

[#]Absence of statistically significant differences between the results at the end of the 6th month after surgery.

Таблица 6. Изменения показателей урофлоуметрии после лапароскопической радикальной простатэктомии, выполненной в комплексе с расширенной диссекцией тазовых лимфатических узлов

Table 6. Changes in uroflowmetry values after laparoscopic radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy

Показатель Characteristic	Среднее значение Mean	Стандартная ошибка среднего значения Standard deviation	Медиана Median	Мода Mode	Среднеквадратичное отклонение Mean-square deviation	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с: Maximum urine flow rate, ml/s:							
до операции prior to surgery	8,61	0,18	8,20	8,20*	1,01	7,50	10,40
6 мес после операции 6 months after surgery	10,51 ¹	0,04	10,50	10,70*	0,20	10,10	10,80
12 мес после операции 12 months after surgery	10,37 ^{1#}	0,07	10,40	10,10*	0,21	10,10	10,70
18 мес после операции 18 months after surgery	10,50 ^{1#}	0,04	10,50	10,50	0,12	10,30	10,70
24 мес после операции 24 months after surgery	10,70 ^{1#}	0,06	10,70	10,70	0,19	10,40	11,00
30 мес после операции 30 months after surgery	10,43 ^{1#}	0,04	10,40	10,40	0,13	10,20	10,60
36 мес после операции 36 months after surgery	10,70 ^{1#}	0,06	10,70	10,70	0,19	10,40	11,00
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с: Mean urine flow rate, ml/s:							
до операции prior to surgery	5,91	0,18	5,60	4,70*	1,01	4,70	7,80
6 мес после операции 6 months after surgery	7,57 ¹	0,28	7,60	7,50	0,16	7,30	7,90
12 мес после операции 12 months after surgery	8,50 ^{1#}	0,32	8,50	8,50	0,18	8,20	8,80
18 мес после операции 18 months after surgery	8,39 ^{1#}	0,03	8,40	8,40	0,20	8,10	8,70
24 мес после операции 24 months after surgery	8,45 ^{1#}	0,04	8,45	8,45	0,11	8,25	8,65
30 мес после операции 30 months after surgery	8,54 ^{1#}	0,01	8,55	8,51*	0,04	8,45	8,58
36 мес после операции 36 months after surgery	9,09 ^{1#}	0,01	9,10	9,10	0,04	9,03	9,15
Объем мочеиспускания, мл: Urinary volume, ml:							
до операции prior to surgery	169,75	4,65	158,00	142,00*	26,32	138,00	211,00
6 мес после операции 6 months after surgery	225,45 ¹	0,12	225,42	224,12*	0,68	224,12	223,38
12 мес после операции 12 months after surgery	250,01 ^{1#}	0,16	250,28	250,34	0,72	247,86	250,39
18 мес после операции 18 months after surgery	238,39 ^{1#}	0,40	238,47	236,25*	1,20	236,25	240,12
24 мес после операции 24 months after surgery	253,35 ^{1#}	0,08	253,39	253,17	0,23	253,08	253,69
30 мес после операции 30 months after surgery	220,38 ^{1#}	0,27	220,42	218,99*	0,81	218,99	221,42
36 мес после операции 36 months after surgery	220,45 ^{1#}	0,24	220,38	219,46*	0,73	219,46	221,43

Окончание табл. 6
End of table 6

Показатель Characteristic	Среднее значение Mean	Стандартная ошибка сред- него значения Standard deviation	Медиана Median	Мода Mode	Среднеква- дратичное отклонение Mean-square deviation	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Объем остаточной мочи, мл: Post-void residual volume, ml:							
до операции prior to surgery	51,78	0,58	52,00	54,00	3,28	6,00	56,00
6 мес после операции 6 months after surgery	36,25 ¹	0,09	36,20	36,24	0,26	36,07	36,91
12 мес после операции 12 months after surgery	24,26 ^{1, 2}	0,06	24,26	24,06	0,18	24,06	24,55
18 мес после операции 18 months after surgery	21,36 ¹⁻³	0,06	21,42	21,42	0,17	21,06	21,52
24 мес после операции 24 months after surgery	23,52 ^{1, 2}	1,25	22,18	22,00*	3,76	22,00	33,54
30 мес после операции 30 months after surgery	19,07 ^{1-3, 5}	0,12	19,02	19,00	0,36	18,59	19,67
36 мес после операции 36 months after surgery	18,49 ¹⁻⁶	0,09	18,47	18,02*	0,28	18,02	18,86

*Показано наименьшее из нескольких существующих модальных значений.

¹Наличие статистически значимых различий между результатами измерений до и после операции.

^{2, 3, 4, 5, 6}Наличие статистически значимых различий между результатами измерений соответственно через 6, 12, 18, 24 и 30 мес после вмешательства и на последующих этапах мониторинга.

*Отсутствие статистически значимых различий между результатами послеоперационных измерений.

^{*}Lower of several existing mode values is shown.

¹Presence of statistically significant differences between the measurements before and after surgery.

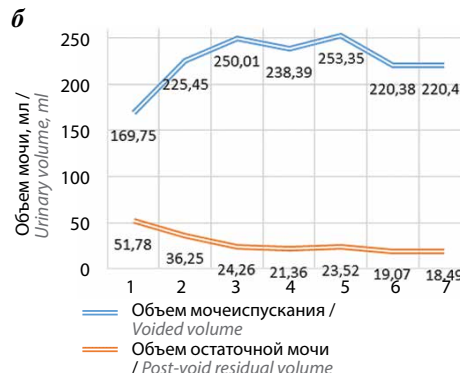
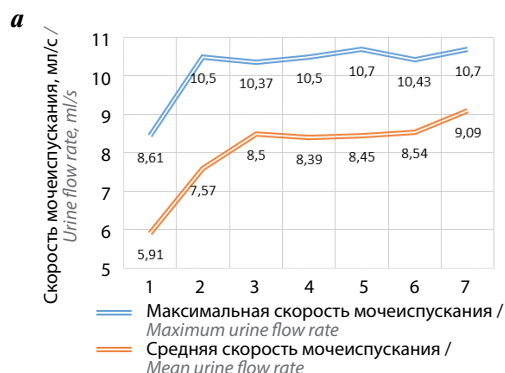
^{2, 3, 4, 5, 6}Presence of statistically significant differences between the measurements 6, 12, 18, 24 and 30 months after intervention and at the following monitoring stages, respectively.

^{*}Absence of statistically significant differences between the postoperative measurements.

значимо меньше исходной величины на 30,0 % через 6 мес после вмешательства, на 53,1; 54,6 и 64,3 % — через 1, 2 и 3 года соответственно.

Как было отмечено ранее, у участников исследования, живших половой жизнью ($n = 11$) до операции, перед началом лечения показатель МИЭФ-5 был равен $16,00 \pm 2,65$ (12–21) балла (медиана 15 баллов, мода 12 баллов). У всех этих мужчин в конце 6-го месяца

после операции показатель МИЭФ-5 уменьшился до $5,33 \pm 0,33$ (5–6) балла (медиана 5 баллов, мода 5 баллов), еще через 6 мес признаки тенденции к нормализации эректильной функции отсутствовали. У остальных пациентов, отмечавших у себя отсутствие эрекции еще до хирургического вмешательства, после РПЭ и РТЛАЭ восстановления эректильной функции также не произошло.



Результаты урофлоуметрии после лапароскопической радикальной простатэктомии, выполненной в комплексе с расширенной диссекцией тазовых лимфатических узлов: а — скорость мочеиспускания, б — объем мочи. По горизонтальной оси — этапы мониторинга: 1 — до операции; 2, 3, 4, 5, 6 и 7 — через 6, 12, 18, 24, 30 и 36 мес после хирургического вмешательства соответственно

Results of uroflowmetry after laparoscopic radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy: а — urine flow rate, б — urinary volume. Horizontal axis is monitoring stages: 1 — prior to surgery; 2, 3, 4, 5, 6 and 7 — 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months after surgical intervention, respectively

Развитие БХР отмечалось у 7 (21,9 %) пациентов и выявлялось через 15–24 мес после оперативного лечения.

За время наблюдения не зарегистрировано ни одного летального исхода.

В целом у всех пациентов продолжительность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, время катетеризации мочевого пузыря и длительность нахождения в стационаре после операции были сопоставимы с результатами, представленными в публикациях других исследователей [24–28]. Завышение клинической стадии заболевания по данным гистологического исследования операционного материала наблюдалось у 6,3 % больных. У всех пациентов ранний послеоперационный период протекал без особенностей, функция удержания мочи была сохранена и не требовала коррекции у 21 (65,6 %) из 32 пациентов. У всех пациентов к концу 6-го месяца после операции были нормализованы объем мочеиспускания, его максимальная и средняя скорости, появилась тенденция к уменьшению объема остаточной мочи. За все время наблюдения рост концентрации ПСА в сыворотке крови отсутствовал у 7 (77,8 %) из 9 мужчин. Ни один из участников не выбыл из исследования по причине смерти. Ни у одного пациента после хирургического вмешательства восстановления эректильной функции не произошло.

Обсуждение

Полученные результаты хирургического лечения (ЛРПЭ в комплексе с РТЛАЭ) местно-распространенного (Т3а–3bN0M0) РПЖ мы расценили как удовлетворительные. Они были полностью сопоставимы с соответствующими данными литературы для рассматриваемого периода наблюдения [29–32].

За последние 20 лет востребованность оперативного метода лечения местно-распространенного РПЖ в качестве как монотерапии, так и первого этапа мультимодального лечения, неуклонно растет. Одновременно при лечении больных рассматриваемого профиля постепенно сокращается объем использования дистанционной лучевой и гормональной терапии [33]. Причина этому — достаточно высокая онкологическая эффективность ЛРПЭ: по обобщенным данным литературы, у лиц, перенесших хирургическое лечение без адъювантной терапии, 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составляет 55,2–64,7 и 39,6 %, 5- и 10-летняя онкоспецифическая выживаемость — 96,4–98,5 и 79,7–95,4 % соответственно [2, 15, 31, 32, 34].

В работах А.О. Морозова и К.М. Ньюшко период наблюдения за пациентами с местно-распространенным РПЖ после ЛРПЭ и РТЛАЭ составил 60 и 3–205 мес (медиана 60 мес) соответственно. Из графиков Каплана–Майера, представленных в этих работах и отражающих частоту и сроки формирования БХР, или безрецидивную

выживаемость, видно, что возникновение БХР практически в равной степени возможно на любом этапе отдаленного послеоперационного периода — через несколько месяцев или через несколько лет после вмешательства [24, 35]. Однако, как отмечают А. Briganti и соавт., формирование БХР в течение первых 36 мес после операции (ранний БХР) является неблагоприятным прогностическим фактором: среди пациентов с ранним БХР показатель онкоспецифической смертности статистически значимо превышал таковой у лиц с более поздним развитием БХР (19,1 и 4,4 % соответственно) [34].

Б.Я. Алексеев и соавт. изучали характер влияния предоперационных факторов прогноза (начальный уровень ПСА >20 нг/мл, наличие низкодифференцированной опухоли (сумма баллов по шкале Глисона >7; ISUP 4–5), клиническая стадия сТ3–4) на показатели выживаемости больных местно-распространенным РПЖ после хирургического лечения. Материалом исследования послужили медицинские карты 1507 больных локализованным или местно-распространенным РПЖ, пролеченных в плановом порядке посредством выполнения позадилоной РПЭ в комплексе с тазовой лимфаденэктомией за период с 1998 по 2019 г. Авторы провели ретроспективный анализ ближайших (патоморфологическая характеристика операционного материала) и отдаленных (встречаемость БХР и показатели выживаемости) результатов хирургического вмешательства. В выводах авторы подчеркнули существование взаимосвязи между количеством выявленных у пациента факторов прогноза и онкологическими результатами. У мужчин с 2 или 3 из 3 предоперационных факторов прогноза регистрировались: 1) статистически значимо наибольшие показатели частоты метастазирования в тазовые лимфатические узлы, средней плотности метастатического поражения тазовых лимфатических узлов, частоты выявления инвазии за капсулу тазовых лимфатических узлов и частоты выявления положительного хирургического края; 2) статистически значимо наибольшие показатели частоты развития БХР; 3) статистически значимо наименьшие показатели безрецидивной, общей и онкоспецифической выживаемости [15].

Заключение

За последние 20 лет в специальной медицинской периодике авторскими коллективами из разных стран показаны ближайшие и отдаленные (период наблюдения от 3 до 20 лет) результаты радикального хирургического лечения (ЛРПЭ в комплексе с РТЛАЭ) местно-распространенного РПЖ не менее чем у 80 тыс. пациентов в совокупности, при этом критерием исключения из исследований являлось проведение адъювантной терапии. Выводы авторов свидетельствуют об эффективности и относительной безопасности хирургического

лечения местно-распространенного РПЖ, а также о диагностической значимости РТЛАЭ, позволяющей оптимизировать тактику адъювантной терапии при ее необходимости. Результаты наших наблюдений полностью сопоставимы с данными литературы. В настоящее время продолжаются научные изыскания, на-

правленные на улучшение результатов хирургического лечения местно-распространенного РПЖ, в частности на уточнение роли отдельных прогностических факторов, совершенствование методов прогнозирования и выбора рациональной схемы лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (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, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А., Русаков И.Г. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(4):12–9. DOI: 10.29188/2222-8543
Gritskovich A.A., Medvedev V.L., Kostin A.A., Rusakov I.G. Prognostic factors of survival rate in patients with prostate cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology 2017;(4):12–9. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.).
4. Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Фомкин Р.Н. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы. Фундаментальные исследования 2012;(12 (часть 2)):426–30.
Maslyakova G.N., Voronina E.S., Fomkin R.N. Morphological studies in the diagnosis of prostate cancer. Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research 2012;(12 (part 2)):426–30. (In Russ.).
5. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. Экспериментальная и клиническая урология 2011;(2–3):6–7.
Chissov V.I., Rusakov I.G. Prostate cancer morbidity in Russia. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental & Clinical Urology 2011;(2–3):6–7. (In Russ.).
6. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
Malignant tumors in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena Minzdrava Rossii, 2013. 289 p. (In Russ.).
7. Переверзев А.С., Илюхин Ю.А. Тактика лечения локально-распространенного (T3) рака простаты. Актуальные вопросы диагностики и лечения рака предстательной железы: материалы международной научно-практической конференции, 27–28 октября 2006 г. Минск, 2006.
Pereverzev A.S., Ilyukhin Yu.A. Treatment tactics in locally advanced (T3) prostate cancer. Current Problems in Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference, October 27–28, 2006. Minsk, 2006. (In Russ.).
8. Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cyoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol 2015;193(3):832–8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089
9. Amiya Y., Yamada Y., Sugiura M. et al. Treatment of locally advanced prostate cancer (Stage T3). Jpn J Clin Oncol 2017;47(3):257–61. DOI: 10.1093/jjco/hyw186
10. Рак предстательной железы: взаимодействие урологов и онкологов. Учебно-методические рекомендации № 80. И.Е. Хатьков, Д.Ю. Пушкар, А.В. Говоров и др. М.: АБВ-пресс, 2018. 46 с.
Prostate cancer: Cooperation between urologists and oncologists. Learning and teaching guidelines No. 80. I.E. Katkov, D.Yu. Pushkar, A.V. Govorov et al. Moscow: ABV-press, 2018. 46 p. (In Russ.).
11. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Langley R.E. et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol 2007;83(1):31–41. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.02.014
12. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A. et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol 2014;110(1):104–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.09.026
13. Clinical Guidelines. European Association of Urology, 2020.
14. EAU Guidelines. Presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, Netherlands, 2020.
15. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Ньюшко К.М. и др. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. Онкоурология 2020;16(4):99–111. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111
Alekseev B.Ya., Krashennnikov A.A., Nyushko K.M. et al. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):99–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111
16. Крашенинников А.А., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Результаты хирургического лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском прогрессирования. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 2016.
Krashennnikov A.A., Sergienko S.A., Alekseev B.Ya. et al. Results of surgical treatment in patients with prostate cancer and high risk of progression. I National Congress “Reproductive Organs Oncology: From Prevention and Early Detection to Effective Treatment”, 2016. (In Russ.).
17. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Котов С.В. Онкологические результаты радикального хирургического лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы. Онкоурология 2009;5(3):29–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-3-29-34
Loran O.B., Veliyev E.I., Kotov S.V. Oncological results of radical surgical treatment in patients with locally advanced prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2009;5(3):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-3-29-34

18. Stewart S.B., Boorjian S.A. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. *Urol Oncol* 2015;33(5):235–44. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.10.003
19. Nazim S.M., Abbas F. Role of Surgery in locally advanced prostate cancer. *Pak J Med Sci* 2015; 31(3):710–6. DOI: 10.12669/pjms.313.7103
20. Попков В.М., Ким Т.Д., Понукалин А.Н. Диагностика и комбинированное лечение больных с местно-распространенным раком простаты (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015;11(3):317–22.
 Popkov V.M., Kim T.D., Ponukalin A.N. Diagnosis and combined treatment of patients with locally advanced prostate cancer (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015;11(3):317–22. (In Russ.).
21. Hsu C.Y. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.024
22. Retel V.P., Bouchardy C., Usel M. et al. Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study. *BMC Urol* 2014;14:86. DOI: 10.1186/1471-2490-14-86
23. Ward J.F. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x
24. Морозов А.О. Результаты хирургического лечения больных раком простаты высокого риска прогрессии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
 Morozov A.O. Results of surgical treatment of patients with prostate cancer with high risk of progression. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2019. (In Russ.).
25. Нюшко К.М., Перепухов В.П., Козлова П.С. и др. Сравнение эффективности лапароскопической и открытой радикальной простатэктомии: объединенный анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в 3 федеральных центрах. *Онкоурология* 2021;17(1):45–53.
 DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53
 Nyushko K.M., Perepukhov V.P., Kozlova P.S. et al. Comparing the efficacy of laparoscopic and open radical prostatectomy: analysis of treatment outcomes in patients with prostate cancer treated in three federal centers. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-45-53
26. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Попова М.Б. Лапароскопическая нероботическая радикальная экстраперитонеальная эндофасциальная простатэктомия. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2017;(2):33–9.
 Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Zipunnikov V.P., Popova M.B. Laparoscopic non-robot-assisted radical extraperitoneal endofascial prostatectomy. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal* 2017;(2):33–9. (In Russ.).
27. Перепечай В.А., Васильев О.Н. Лапароскопическая радикальная простатэктомия. *Вестник урологии* 2018;6(3):57–72.
 DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-57-72
 Perepechay V.A., Vasiliev O.N. Laparoscopic radical prostatectomy. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2018;6(3):57–72. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-3-57-72
28. Gregory A., Simonado A., Lissiani A. et al. Laparoscopic radical prostatectomy: perioperative complications in an initial and consecutive series of 80 cases. *Eur Urol* 2003;44(2):190–4. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00261-6
29. Волченко Н.Н., Каприн А.Д., Беляков М.М., Петров А.Н. Сравнительный анализ степени дифференцировки рака предстательной железы на биопсийном и операционном материалах. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2016;5(1):18–22.
 DOI: 10.17116/onkolog20165118-22
 Volchenko N.N., Kaprin A.D., Belyakov M.M., Petrov A.N. Comparative analysis of prostate cancer grades on biopsy and intraoperative materials. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2016;5(1):18–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165118-22
30. Brockman J.A., Alanee S., Vickers A.J. et al. Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(6):1160–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.019
31. Joniau S., Briganti A., Gontero P. et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.020
32. Joniau S., Spahn M., Briganti A. et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2):319–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.013
33. Cooperberg M., Carroll P. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990–2013. *JAMA* 2015;314(1):80–2. DOI: 10.1001/jama.2015.6036
34. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.018
35. Нюшко К.М. Хирургическое и комбинированное лечение у больных первичным и рецидивным раком предстательной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2020.
 Nushko K.M. Surgical and combination treatment in patients with primary and recurrent prostate cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2020. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 И.Н. Орлов, К.В. Сивак, О.Н. Скрябин: разработка дизайна исследования;
 В.В. Перепелица, С.Ю. Яшева: написание текста статьи;
 А.С. Катунин, А.С. Зайцев: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.V. Popov, R.G. Guseynov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 I.N. Orlov, K.V. Sivak, O.N. Skryabin: developing the research design;
 V.V. Perepelitsa, S.Yu. Yasheva: article writing;
 A.S. Katunin, A.S. Zaytsev: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

И.Н. Орлов / I.N. Orlov: <https://orcid.org/0000-0001-5566-9789>

К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>

В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>

А.С. Катунин / A.S. Katunin: <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>

С.Ю. Яшева / S.Yu. Yasheva: <https://orcid.org/0000-0001-7918-3580>

А.С. Зайцев / A.S. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0002-4651-8142>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of St. Luka's Clinical Hospital.

Статья поступила: 23.04.2022. Принята к публикации: 26.01.2023.

Article submitted: 23.04.2022. Accepted for publication: 26.01.2023.

Применение дельфийской методики при выборе критериев оценки качества лечения рака предстательной железы

Д.А. Андреев¹, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Контакты: Дмитрий Анатольевич Андреев AndreevDA@zdrav.mos.ru

Введение. Дальнейшее совершенствование внутреннего контроля качества клинической практики критически важно для достижения целей и задач федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающего снижение онкологической смертности к 2024 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения. Рак предстательной железы (РПЖ) является 3-й по значимости причиной онкологической смертности мужчин в России. Для отбора критериев оценки качества (КОК) оказания онкологической помощи, включая лечение РПЖ, широко применяется модифицированная дельфийская методика.

Цель исследования – идентификация примеров активно используемых модификаций дельфийской методики и наиболее актуальных КОК, предназначенных для контроля качества активного наблюдения больных РПЖ низкого риска и качества онкологической помощи при метастатическом РПЖ.

Материалы и методы. Поиск источников литературы осуществляли в базе данных PubMed по следующим словарным запросам: “Delphi method/technique”, “quality indicators”, “cancer care”, “prostate cancer”, “tumors” и др. Временной горизонт поиска распространялся на 2021–2022 гг. Были идентифицированы наиболее актуальные публикации по вопросам применения дельфийской методики при отборе КОК лечения мужчин, страдающих РПЖ.

Результаты. В научной литературе подробно описаны способы адаптации дельфийской техники к процедурам выбора КОК онкологической помощи при РПЖ. Идентифицированы 20 индикаторов качества активного наблюдения пациентов с РПЖ низкого риска (в проектном варианте) и 23 индикатора качества лечения пациентов с метастатическим РПЖ. Применение модифицированной дельфийской методики сопровождалось достижением определенного консенсуса среди экспертов по вопросам выбора КОК лечения РПЖ.

Заключение. Дельфийский метод – валидная технология анализа точек зрения специалистов и достижения консенсуса в отношении рассматриваемых вариантов решения сложных задач. По мере постоянного совершенствования онкоурологической практики, обновления клинических рекомендаций по лечению РПЖ возможен пересмотр списка ключевых КОК с отказом от одних и актуализацией новых, более подходящих индикаторов.

Ключевые слова: онкоурология, рак предстательной железы, дельфийский метод, критерий оценки качества

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Применение дельфийской методики при выборе критериев оценки качества лечения рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(4):56–62. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-56-62

Using Delphi method in the development of a modern prostate cancer care quality indicators

D.A. Andreev¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia;

²State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Dmitriy Anatol'evich Andreev AndreevDA@zdrav.mos.ru

Background. Further improvement of the internal quality assurance of clinical practice is critical to achieve the goals and objectives of the Federal project entitled “Battle with cancer”, which aimed at reduction in cancer mortality by 2024 to 185 cases per 100,000 population. Prostate cancer (PCa) is the third leading cause of cancer mortality among men in Russia. For the selection of quality indicators (QIs) for the assessment of oncological care, including the treatment of PCa, the modified Delphi method is widely used.

Aim. Identification of examples of actively used modifications of the Delphi technique and the most relevant QIs designed to control the quality of active surveillance of patients with low-risk PCa and the quality of cancer care for patients with metastatic PCa.

Materials and methods. The literature search was performed using the following thematic queries in PubMed: “Delphi method/technique”, “quality indicators”, “cancer care”, “prostate cancer”, “tumors”, etc. The search time horizon extended to 2021–2022. The most modern publications devoted to applications of the Delphi methodology in the selection of QIs for treatment of men with PCa were identified.

Results. The scientific literature describes in detail how to adapt the Delphi technique to choose the QIs for PCa. 20 QIs for active surveillance of patients with low-risk PCa (the draft version) and 23 QIs for treatment of patients with metastatic PCa were identified. The use of the modified Delphi technique resulted to certain consensus among experts leading to better understanding of QIs for PCa care.

Conclusion. The Delphi method is a valid tool for analyzing the points of view of specialists and reaching a consensus on the considered options for solving complex problems. With the consistent improvement of oncurological practice, updating of clinical guidelines for PCa, it is feasible to revise and improve the list of the key QIs for PCa care.

Keywords: oncurology, prostate cancer, Delphi method, quality indicator

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Using Delphi method in the development of a modern prostate cancer care quality indicators. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):56–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-56-62

Дальнейшее совершенствование внутреннего контроля качества клинической практики критически важно для достижения целей и задач федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающего снижение онкологической смертности к 2024 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Рак предстательной железы (РПЖ) является 3-й по значимости причиной онкологической смертности среди мужчин [3]. В мире проведено не так много исследований приверженности врачей клиническим рекомендациям по лечению РПЖ, а также разработано недостаточно технологий оценки вариабельности в онкоурологической практике между медицинскими организациями (МО) [4].

Для отбора критериев оценки качества (КОК; синоним — индикаторы) оказания онкологической помощи, включая терапию РПЖ, широко применяется дельфийская методика [5]. Эта технология подразумевает получение взвешенных усредненных оценок со стороны группы экспертов путем проведения нескольких раундов анонимного опроса. По традиции название подхода ассоциируется с Дельфийским храмом, где исторически проводилось прогнозирование развития различных событий [6]. В современной онкологии компоненты предиктивной аналитики и прогнозистического моделирования постепенно внедряются в повседневную практику, что позволяет устанавливать эффективные алгоритмы противоопухолевой терапии,

определять действенные формы контроля качества ранней диагностики и лечения рака [7–9].

Дельфийский метод опирается на принципы: 1) анонимности; 2) наличия обратной связи; 3) формирования группового ответа [6]. Актуальность дельфийской техники обосновывается возможностью применения допущения, что группа экспертов, обладающая множеством разнообразных научных представлений, способна обнаружить более валидные умозаключения или итоговые оценки с возможностью выработки консенсуса [10], чем индивидуальное суждение ключевого лидера мнений, даже если он признан лучшим экспертом в своей отрасли знаний. Данная технология обеспечивает наименьший уровень убедительности доказательств, серьезно уступая рандомизированным и корреляционным клиническим исследованиям, а также метаанализам [5]. Тем не менее она успешно применяется, в том числе в случаях ограничения определенных ресурсов, на начальных этапах экспериментального проекта или при полной невозможности выполнения альтернативных методик. В онкоурологии варианты методики активно используются для достижения общего консенсуса специалистов при отборе индикаторов качества лечения РПЖ [11].

Цель исследования — идентификация примеров активно используемых модификаций дельфийской методики и наборов КОК, предназначенных для контроля качества проведения активного наблюдения

больных РПЖ низкого риска и качества онкологической помощи при метастатическом РПЖ.

Материалы и методы

Поиск источников литературы осуществляли в базе данных PubMed по следующим словарным запросам: “Delphi method/technique”, “quality indicators”, “cancer care”, “prostate cancer”, “tumors” и др. Временной горизонт поиска распространялся на 2021–2022 гг. Были идентифицированы наиболее актуальные публикации по вопросам применения дельфийской методики при отборе КОК лечения мужчин, страдающих РПЖ.

Результаты

В научной литературе подробно описаны способы адаптации дельфийской техники к процедурам выбора КОК онкологической помощи при РПЖ.

В исследовании N. Timilshina и соавт. при участии Канадской ассоциации урологов отобраны индикаторы качества проведения активного наблюдения больных РПЖ низкого риска. Процесс разработки включал 2 фазы: 1) установление потенциальных индикаторов по итогам анализа научной литературы и опубликованных клинических рекомендаций; 2) селекция на протяжении 2 раундов **модифицированной дельфийской методики** [12].

Использовалась модифицированная дельфийская методика, при которой в 1-м раунде членам рабочей группы экспертов ($n = 19$) рассылались оценочные формы, интерпретация терминов и инструкция для проведения оценки. После сбора и анализа рейтингов были изучены комментарии по адаптации некоторых индикаторов. Индикатор считался согласованным, если медиана значимости (МЗ) составляла не менее 7 по шкале Лайкерта (1–9), а показатель индекса несогласованности (ИН) был < 1 .

Перед 2-м раундом были обобщены результаты 1-го раунда модифицированной дельфийской методики (включая индивидуальные оценки отдельных экспертов, показатели согласованности для каждого индикатора и список утвержденных индикаторов), внесены комментарии, изменены сомнительные или доработаны новые индикаторы, а также представлены ключевые рекомендации [12].

Во 2-м раунде рабочую группу просили провести повторную оценку по каждому КОК, для которого не был достигнут консенсус в 1-м раунде. Для оценки и отбора индикаторов снова применялся подход, использовавшийся в 1-м раунде. В итоговый лист (предварительный вариант публикации) вошли следующие КОК для анализа качества проведения активного наблюдения [12]:

I. Структурные индикаторы:

1. Доля пациентов, находящихся на активном наблюдении и получающих медицинскую помощь

у уролога/радиолога со специализацией в онкологии, среди всех пациентов с низким риском, включенных в программу активного наблюдения.

II. Индикаторы процесса:

2. Доля пациентов из всех больных с впервые диагностированным РПЖ, у которых был определен уровень простатического специфического антигена (ПСА) на момент постановки диагноза.

3. Доля пациентов из всех больных с впервые диагностированным РПЖ, у которых была определена (пальцевое ректальное исследование) клиническая стадия Т на момент постановки диагноза.

4. Доля пациентов с РПЖ и ≥ 8 cores при выполнении диагностической биопсии.

5. Доля пациентов группы низкого риска, у которых не выполняли сканирование скелета (сканирование скелета не рекомендовано пациентам группы низкого риска).

6. Доля пациентов, которая была включена в программу активного наблюдения (доля пациентов группы низкого риска, участвовавшая в активном наблюдении, vs пациенты, получающие различные виды медицинских вмешательств: брахитерапию, лучевую терапию, резекцию предстательной железы или др.).

7. Доля пациентов с низким опухолевым объемом (≤ 3 положительных столбиками и < 50 % поражения в наибольшем случае в образце), находящихся на активном наблюдении.

8. Доля пациентов, находящихся на активном наблюдении и регулярно проходящих обследование (каждые 6 мес) у уролога/радиолога со специализацией в онкологии до проведения радикального лечения или прекращения активного наблюдения.

9. Доля пациентов, находящихся на активном наблюдении и проходящих тесты на уровень ПСА каждые 3–6 мес до радикального лечения или прекращения активного наблюдения.

10. Доля пациентов, находящихся на активном наблюдении, которым была выполнена подтверждающая биопсия в течение 6–12 мес с момента постановки диагноза.

11. Доля пациентов, находящихся на активном наблюдении, которым выполняется серия биопсий каждые 2–5 лет после подтверждающей биопсии и при условии нахождения на активном наблюдении на текущий момент.

12. Доля пациентов на активном наблюдении, которым назначили радикальное лечение по результатам обследования при посещении в течение 6 мес до начала лечения специалиста по РПЖ (уролог или лучевой терапевт).

13. Доля пациентов на активном наблюдении, которым была выполнена биопсия до начала радикального лечения.

14. Доля пациентов на активном наблюдении, которым назначили радикальное лечение после пересмотра клинической стадии заболевания и оценки по шкале Глисона.

III. Индикаторы исхода:

15. Доля пациентов на активном наблюдении, у которых активное наблюдение было прекращено в течение 5 лет с момента постановки диагноза (показатель 5-летней выживаемости без активного лечения).

16. Доля пациентов на активном наблюдении, у которых развились метастазы в течение 5 лет с момента постановки диагноза (5-летняя выживаемость без признаков метастатических поражений).

17. Доля пациентов на активном наблюдении, у которых развились метастазы в течение 10 лет с момента постановки диагноза (10-летняя выживаемость без признаков метастатических поражений).

18. Доля пациентов на активном наблюдении, умерших от РПЖ в течение 5 лет с момента постановки диагноза (5-летняя смертность, обусловленная РПЖ).

19. Доля пациентов на активном наблюдении, умерших от РПЖ в течение 10 лет с момента постановки диагноза (10-летняя смертность, обусловленная РПЖ).

20. Доля пациентов на активном наблюдении, умерших в течение 10 лет с момента постановки диагноза (10-летняя общая выживаемость).

В целях определения КОК онкологической помощи при метастатическом РПЖ в оригинальной работе J. Zheng и соавт. была использована **модифицированная методика Дельфи** с 3 раундами опроса экспертов из 8 стран. В экспертную комиссию привлекались следующие специалисты: врачи-урологи (2), клинические онкологи (6), врач со специализацией в области паллиативной медицины (1), психолог (1), медицинские сестры (2), врачи со специализацией в области радиационной онкологии (2) [4]. Все приглашенные эксперты являлись участниками проекта по развитию международного регистра мужчин с распространенным РПЖ — IRONMAN [13, 14].

В 1-м раунде проводили анонимный онлайн-опрос в 2 этапа через систему Qualtrics (Прово, Юта, 2019 г.). Членам комиссии рассылали прилагаемые документы с подробным описанием уровня убедительности доказательств и ссылки на справочную информацию для каждого изучаемого критерия. Участвующие эксперты оценивали значение каждого критерия по шкале Лайкерта от 1 до 9, где более высокие оценки отражали большую важность критерия. Если в компетенции эксперта не входили определенные знания, предлагалась формулировка варианта ответа: «не могу комментировать». Для перехода к следующему вопросу требовалось завершение ответа на предыдущий.

По итогам 1-го раунда критерии считали важными при $MZ \geq 7,5$. $ИН < 1$ отражал «общий консенсус», а $ИН \geq 1$ указывал на отсутствие согласованности. В случае отказа эксперта от оценки КОК данный эксперт не учитывался в статистическом расчете перечисленных цифровых показателей. Все КОК на этом этапе были распределены на 3 категории: группа А (важные КОК с консенсусом среди экспертов); группа Б (отсутствие консенсуса среди экспертов); группа В (неважные КОК с достижением консенсуса среди опрошенных).

Во 2-м раунде под администрацией модератора организовывали встречу экспертов в очном режиме или отдельную встречу в виде телеконференции для экспертов без возможностей работы в очном формате. Несмотря на доступность для обсуждения любых изучаемых рекомендаций и оценочных критериев, участники рабочей группы сосредоточили внимание на дискуссии показателей с высокой МЗ и низким ИН (после 1-го раунда). По завершении повторной оценки в предварительный лист вошли КОК с $MZ \geq 7,5$; медианой пригодности $\geq 7,5$; $ИН < 1$.

Финализацию отбора индикаторов из списка КОК, представленных в предварительном листе, осуществляли в 3-м раунде. После повторной оценки были выбраны КОК, снова отвечавшие характеристикам: $MZ \geq 7,5$; медиана пригодности $\geq 7,5$; $ИН < 1$ (группа А). В окончательный список внесли следующие 23 КОК медицинской помощи при метастатическом РПЖ [4]:

I. Общий менеджмент:

1. Применение мультидисциплинарного менеджмента в МО, оказывающей помощь пациентам с метастатическим РПЖ. К оказанию междисциплинарной медицинской помощи привлекаются в том числе врач-уролог, клинический онколог, специалист в области диагностической визуализации, врач со специализацией в области радиационной онкологии, специалист в области ядерной медицины, специалист по поддерживающей и/или паллиативной терапии, патолог.

2. Оценка функционального статуса всех пациентов с метастатическим РПЖ на мультидисциплинарном консилиуме.

3. Применение клиницистами скрининга на наличие симптомов, включая боль, психологические расстройства (например, симптомы депрессии), утомляемость, слабость, риск падения, изменения в повседневной жизни. В случае положительных результатов скрининга необходимо проведение тщательной оценки медицинских потребностей и действенных мер.

4. Исходное стадирование или рестадирование у пациентов с метастатическим РПЖ, включающее проведение физикального обследования (в том числе оценку функционального статуса), лабораторный анализ числа форменных элементов крови, оценку функции почек и печени, состояния костной ткани, определение уровней ПСА, тестостерона (только

у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ)), перед началом терапии; исходная визуализация должна выполняться в течение 3 мес после принятия решения о лечении.

II. Терапевтические подходы:

5. Начало первичной системной противоопухолевой терапии 1-й линии в течение 72 ч у мужчин с симптоматическими проявлениями метастатического РПЖ в целях паллиативного лечения и уменьшения рисков развития потенциально тяжелых осложнений.

6. Обеспечение в МО доступности для мужчин с метастатическим КРРПЖ терапии, продлевающей продолжительность жизни, например новой таргетной терапии (воздействующей на андрогенные рецепторы), химиотерапии, радиофармацевтических средств, имунотерапии.

7. Организация со стороны МО доступа мужчин с метастатическим РПЖ к участию в клинических исследованиях.

8. Оказание паллиативной помощи мужчинам с метастатическим РПЖ, включающей:

- документацию целей оказания медицинской помощи по согласованию с пациентом и членами его семьи (названными пациентом), включая суррогатное лицо, принимающее решения и пожелания пациента относительно необходимости проведения реанимации;
- документальное оформление плана лечения, составленного по согласованию с членами семьи, если это применимо;
- документальное оформление оценки и плана действий по уменьшению проявлений физического, психологического, социального и духовного страдания пациента.

9. Доступность для мужчин с метастатическим РПЖ выполнения кастрации (хирургической или медикаментозной).

10. Начало проведения кастрации (хирургической или медикаментозной) у мужчин с бессимптомным метастатическим РПЖ.

11. Обеспеченность мужчин с метастатическим гормоночувствительным РПЖ доступной комбинированной терапией на основе препаратов для достижения андрогенной депривации (например, доцетаксел, абиратерон или новые ингибиторы андрогенных рецепторов) в качестве лечения 1-й линии в течение 4 мес с момента инициации проведения андрогенной депривации.

12. Непрерывность гормонотерапии у мужчин с метастатическим КРРПЖ.

13. Документальное оформление обсуждения побочных эффектов до начала терапии, направленной на достижение андрогенной депривации.

14. Измерение уровня ПСА не реже чем 1 раз каждые 4 мес у мужчин с метастатическим КРРПЖ,

получающих таргетную терапию, нацеленную на андрогенные рецепторы.

15. Доступность дистанционной лучевой терапии для мужчин с симптомными метастазами.

16. Достижение контроля над рефрактерным болевым синдромом путем:

- назначения опиоидов, (и)
- проведения дистанционной лучевой терапии, (и)
- организации консультаций по вопросам паллиативной помощи.

III. Осложнения:

17. Документальная регистрация оценки состояния костной ткани (например, применение инструментов оценки рисков переломов или эквивалентных инструментов, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) у мужчин с метастатическим гормоночувствительным РПЖ в течение первого года с момента начала терапии, направленной на достижение андрогенной депривации, затем ежегодно на протяжении периода лечения.

18. Назначение остеомодифицирующих препаратов мужчинам с гормоночувствительным РПЖ и задокументированным высоким риском переломов, получающих терапию, направленную на достижение андрогенной депривации. Высокий риск устанавливается по результатам применения инструментов оценки риска переломов, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или эквивалентных методик.

19. Назначение стероидов, выполнение хирургического лечения или лучевой терапии пациентам с метастатическим РПЖ в течение первых 24 ч с момента радиографического подтверждения компрессии спинного мозга.

IV. Оценки качества жизни, сообщаемые пациентами (Patient-Reported Outcomes Measures, PROM):

20. Инструменты PROM, валидированные в популяции пациентов с РПЖ, систематически и регулярно применяются в отношении всех мужчин с метастатическим РПЖ.

21. Наличие механизма обратной связи в отношении пациента, предоставившего PROM.

22. Наличие разработанной карты систематических ответных действий на PROM на уровне пациента.

23. Наличие разработанной карты систематических ответных действий на PROM на системном уровне.

Обсуждение

В мире за последние годы на основе дельфийской методики разработаны новые актуальные наборы КОК, предназначенные для анализа качества: 1) выполнения активного наблюдения больных РПЖ низкого риска; 2) лечения пациентов с метастатическим РПЖ.

Применение модифицированной дельфийской методики сопровождалось достижением определенного консенсуса по вопросам выбора КОК лечения РПЖ.

Тем не менее еще предстоит оценить предиктивное значение отобранных КОК в отношении прогноза клинических исходов у пациентов с РПЖ, провести анализ применимости КОК в клиниках, определить круг действенных мер по совершенствованию онкоурологической практики. Предполагается, что регистрация качества онкоурологической практики по обсуждаемым в данной работе критериям может способствовать повышению приверженности, снижению необоснованных различий в доступности онкологической помощи и улучшению результатов лечения. По мере постоянного усовершенствования и обновления клинических рекомендаций по лечению РПЖ возможен пересмотр списка КОК с отказом от одних и актуализацией новых, более подходящих индикаторов [4, 12].

Дельфийский метод — валидная технология анализа точек зрения специалистов и достижения консенсуса в отношении рассматриваемых вариантов решения сложных задач. Рабочие процессы метода отличаются анонимностью сбора информации в несколько раундов, структурированностью механизмов обратной связи, что обеспечивает информативность результатов при поиске решений в сложных ситуациях. Большая роль при этом отводится персональному восприятию участниками обсуждаемых вопросов [15].

Существенная разница между дельфийским и рядом других методов экспертных оценок, таких как «мозговой штурм», заключается в способе организации

взаимодействий внутри рабочей группы. При «мозговом штурме», например, организуется очное присутствие и/или взаимодействие между участниками обсуждения, тогда как в **традиционном классическом варианте** дельфийская методика, наоборот, осознанно исключает такой вид коммуникации [15]. Перед применением методики в выбранной ситуации целесообразно изучить рамочные условия ее использования.

Реализация дельфийского метода связана с высокими нагрузками на исследователей и экспертов, а полученные результаты часто зависят от состава экспертной группы. Остаются недостаточно изученными следующие методологические аспекты применения дельфийского метода в здравоохранении:

- обоснование выбора конкретного варианта методики;
- вопросы диверсификации состава группы экспертов;
- обозначение и терминологическое определение консенсуса;
- стандартизация процессов выполнения метода, валидность, воспроизводимость и прозрачность результатов [5].

Возможно, что последующая автоматизация процессов репрезентативного выбора экспертов и проведения аналитических раундов с использованием элементов машинного обучения приведет к улучшению рабочих характеристик дельфийской техники.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стилиди И.С., Геворкян Т.Г., Шпак А.Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вестник Росздравнадзора 2021;(1):46–53. Stylidi I.S., Gevorkyan T.G., Shpak A.G. Improvement of indicators of Federal Project “Fight Against Oncological Diseases”. Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor 2021;(1):46–53. (In Russ.).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/onko>. Ministry of Health of the Russia. Federal Project “Fight Against Oncological Diseases”. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/onko>. (In Russ.).
3. 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. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
4. Zheng J., Sampurno F., George D.J. et al. Establishing metastatic prostate cancer quality indicators using a modified Delphi approach. Clin Genitourin Cancer 2022;20(2):e151–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.11.018
5. Niederberger M., Spranger J. Delphi technique in health sciences: a map. Front Public Health 2020;8:457. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00457
6. Картвелишвили В.М., Свиридова О.А. Риск-менеджмент. Методы оценки риска: учебное пособие. М.: ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова», 2017. 120 с. Kartvelishvili V.M., Sviridova O.A. Risk management. Risk assessment methods: A Study Guide. Moscow: FGBOU VO “REU im. G.V. Plekhanova”, 2017. 120 p. (In Russ.).
7. Craddock M., Crockett C., McWilliam A. et al. Evaluation of prognostic and predictive models in the oncology clinic. Clin Oncol 2022;34(2):102–13. DOI: 10.1016/j.clon.2021.11.022
8. Parikh R.B., Gdowski A., Patt D.A. et al. Using big data and predictive analytics to determine patient risk in oncology. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019;39:e53–8. DOI: 10.1200/EDBK_238891
9. Tsai C.J., Riaz N., Gomez S.L. Big Data in cancer research: real-world resources for precision oncology to improve cancer care delivery. Semin Radiat Oncol 2019;29(4):306–10. DOI: 10.1016/j.semradonc.2019.05.002
10. Ab Latif R., Mohamed R., Dahlan A., Nor M.Z.M. Using Delphi technique: making sense of consensus in concept mapping structure and Multiple Choice Questions (MCQ). Educ Med J 2016;8(3):89–98. DOI: 10.5959/eimj.v8i3.421
11. Andreev D.A., Zavyalov A.A. The quality indicators to assess the prostate cancer radiotherapy performance (brief review). Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med 2021;29(Special Issue):1292–7. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1292-1297

12. Timilshina N., Finelli A., Tomlinson G.T. et al. National consensus quality indicators to assess quality of care for active surveillance in low-risk prostate cancer: an evidence-informed modified Delphi survey of Canadian urologists/radiation oncologists. *Can Urol Assoc J* 2022;16(4):E212–9. DOI: 10.5489/cuaj.7466
13. McKay R.R., Gold T., Zarif J.C. et al. Tackling diversity in prostate cancer clinical trials: a report from the Diversity Working Group of the IRONMAN Registry. *JCO Glob Oncol* 2021;7:495–505. DOI: 10.1200/GO.20.00571
14. Davis I., Morgans A. IRONMAN: International registry for men with advanced prostate cancer. Available at: <https://www.apccc.org/fileadmin/files/2019/apccc2019/slides/IRONMAN.pdf>.
15. Kieft M. De Delphi-methode nader bekeken. *Samenspraak Advies Nijmegen*. Nijmegen, 2011.

Вклад авторов

Д.А. Андреев: исследование данных, написание текста рукописи;

А.А. Завьялов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование и одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

D.A. Andreev: data research, article writing;

A.A. Zavyalov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing and approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Андреев / D.A. Andreev: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

А.А. Завьялов / A.A. Zavyalov: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Локальная концентрация цитокинов у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с низким злокачественным потенциалом с учетом различной степени рецидивирования

Л.И. Белякова¹, А.Н. Шевченко¹, О.Г. Шульгина¹, А.Б. Сагакянц¹, Д.В. Бурцев², Е.Ю. Златник¹,
И.А. Новикова¹, Е.В. Филатова¹, В.К. Хван¹, И.А. Хомутенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 344000 Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127

Контакты: Любовь Игоревна Белякова drlbelyakova@yandex.ru

Цель исследования – изучить локальную концентрацию цитокинов и выявить особенности их распределения в тканях опухоли и перифокальной зоны при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов с низкой и высокой вероятностью развития рецидива заболевания.

Материалы и методы. Исследованы фрагменты опухоли и перифокальной зоны 31 пациента с впервые выявленным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала с различным уровнем вероятности развития рецидива. Рецидив заболевания у 15 пациентов был диагностирован через 6–9 мес после проведенного комплексного лечения. Фрагменты первичной и рецидивной опухолевой ткани механически дезагрегировали и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. В полученных образцах методом иммуноферментного анализа определяли уровень цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 1β, 6, 8, 10, 18, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона γ (Вектор-Бест, Россия), эпителиального нейтрофил-активирующего пептида (ENA-78) (хемокин CXCL-5) (Cloud-Clone Corp., США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., США), результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-го и 75-го перцентилей (Me [LQ; UQ]).

Результаты. При сравнении концентрации цитокинов внутри групп установлено, что уровень воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, -8, -6, -18) в тканях опухоли был выше по сравнению с аналогичными показателями в тканях перифокальной зоны. Данная закономерность ожидаема, так как опухоль является очагом воспаления. При сравнении аналогичных показателей между группами в тканях опухоли при неблагоприятном течении заболевания, а именно при развитии рецидива, уровень практически всех воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, -8, -6) оказался выше. Аналогичная картина наблюдалась и в случае сравнения уровня цитокинов в тканях перифокальной зоны. Эти различия являются статистически достоверными. Значения показателя ENA-78 во всех случаях не определялись.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (развитие рецидива) рост опухоли протекает на фоне высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, которые в последующем могут привести к возникновению рецидива заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, цитокины, перифокальная зона, рецидив

Для цитирования: Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Шульгина О.Г. и др. Локальная концентрация цитокинов у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с низким злокачественным потенциалом с учетом различной степени рецидивирования. Онкоурология 2022;18(4):63–71. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-63-71

Local cytokine concentration in patients with non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with varying rates of recurrence

L.I. Belyakova¹, A.N. Shevchenko¹, O.G. Shulgina¹, A.B. Sagakyan¹, D.V. Burtsev², E.Yu. Zlatnik¹, I.A. Novikova¹,
E.V. Filatova¹, V.K. Khvan¹, I.A. Khomutenko¹

¹National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Regional Consultative and Diagnostic Center; 127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don 344000, Russia

Contacts: Lyubov' Igorevna Belyakova drlbelyakova@yandex.ru

Aim. To investigate local concentrations and distribution of cytokines in tumor tissue and perifocal zone in non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with low and high probability of disease recurrence.

Materials and methods. We have studied tumor and perifocal zone fragments of 31 patients with verified non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with different probabilities of recurrence. Fifteen (15) patients developed recurrences 6–9 months after combination treatment. The fragments of primary and recurrent tumors were mechanically disaggregated and centrifuged at 1500 rpm for 10 minutes. Levels of cytokines interleukin (IL) -1 β , -6, -8, -10, -18, tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon- γ (Vektor-Best, Russia), and epithelial neutrophil activating peptide 78 (ENA-78) (CXCL-5 chemokine) (Cloud-Clone Corp., USA) were measured in the samples by ELISA. Results were statistically processed using Statistica 13 software (StatSoft Inc., USA), and presented as median and interquartile range – 25th and 75th percentile (Me [LQ; UQ]).

Results. Comparison of cytokine concentrations within the groups showed that the levels of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-18) in tumor tissues were higher than in the perifocal zone tissues. This pattern was expected because tumor is the main site of inflammation. Comparison of these indicators between groups showed that in tumor tissues with an unfavorable course of the disease, namely disease recurrence, the levels of almost all inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6) were higher. A similar pattern was observed when comparing the levels of cytokines in the tissues of the perifocal zone. These differences were statistically significant. ENA-78 concentration was not determined in all cases.

Conclusion. The data obtained during the study indicates that in patients with unfavorable disease course (recurrence), tumor growth is associated with high expression of proinflammatory cytokines, which can subsequently lead to development of disease recurrence.

Keywords: bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer, cytokines, perifocal tissues, relapse

For citation: Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Shulgina O.G. et al. Local cytokine concentration in patients with non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential and with varying rates of recurrence. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2022;18(4):63–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-63-71

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается важнейшей проблемой онкоурологии и составляет 4,6 %, уступая злокачественным образованиям почки [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. новых случаев заболевания [3]. РМП продолжает удерживать 7-ю позицию в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 17-ю – у женщин [4].

В России РМП занимает 13-е место (2,7 %) в структуре общей онкологической заболеваемости, 9-е место (4,6 %) среди мужчин и 16-е место среди женщин. Средний возраст больных превышает 65 лет [5]. На немышечно-инвазивные формы РМП (НМИРМП) (Ta, T1, карциномы *in situ*) приходится около 70 % всех случаев [4].

Неинвазивная и высокодифференцированная карцинома (low grade) в отличие от низкодифференцированной уротелиальной карциномы мочевого пузыря имеет несколько геномных изменений, в связи с чем рассматривается как генетически стабильная [6]. Уротелиальная карцинома низкого злокачественного потенциала low grade (по классификации Всемирной организации здравоохранения (2004)) имеет строение папиллярной опухоли, состоящей из тонких ветвящихся папилл, нарушенную полярность ядер. Частота рецидивирования, прогрессирования и летальных исходов у таких больных составляет 50, 18 и 7 % соответственно. В отличие от карцином low grade, опухоль высокой

степени злокачественности (high grade) также имеет папиллярное строение, но с выраженной атипией ядер за счет нарушения их полярности, и данные клетки находятся на разных фазах деления клетки (митоза). Прогрессия и летальные исходы у таких больных отмечаются в 65 % случаев [7].

В последнее время остро встает вопрос о ранней предикции и превенции развития РМП, от чего зависит течение заболевания и его исход, а также возможность своевременного оказания квалифицированной помощи [8]. В этом вопросе зачастую приходится соотносить 2 взаимодополняющих процесса: воспаление и опухолевый процесс. Хроническое воспаление давно принято считать одной из движущих сил канцерогенеза при многих видах рака, в том числе при РМП. В результате биологических, физико-химических изменений в клетках, в основе которых лежат перекисное окисление липидов, изменение активности сигнальных путей, происходит инактивация соответствующего ряда транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов, кодирующих цитокины, хемокины, рецепторы иммунокомпетентных клеток, молекулы клеточной адгезии, факторы роста и реактанты острой фазы, которые, в свою очередь, могут обладать канцерогенными свойствами [8].

В реализации воспалительной реакции, а также в регулировании активности различных звеньев иммунной системы и, собственно, в прогрессии опухолей

различной локализации важную роль отводят цитокинам, обеспечивающим тонкие механизмы межклеточных и межсистемных взаимодействий, в ходе которых возникают каскадные реакции для обеспечения реализации иммунного ответа [9]. Увеличение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая трансформирующий фактор роста β , интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор роста фибробластов, является медиатором эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых клетках. Результат эпителиально-мезенхимального перехода — закономерные биологические, метаболические, физиологические и морфологические изменения клеток, что обуславливает их миграционный потенциал и способность к инвазии и развитию метастатического процесса.

Цитокины вовлечены в различные патологические и физиологические процессы организма и могут выступать в качестве дополнительных факторов прогноза при развитии рецидива НМИРМП, определение локального цитокинового профиля имеет высокую ценность.

Цель исследования — изучить локальную концентрацию цитокинов и выявить особенности их распределения в тканях опухоли и перифокальной зоны при НМИРМП низкого злокачественного потенциала у пациентов с низкой и высокой вероятностью развития рецидива заболевания.

Материалы и методы

Исследованы образцы тканей опухоли и перифокальной зоны 31 пациента с впервые выявленным НМИРМП. После проведенного комплексного лечения в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря и адъювантной внутривезикулярной химиотерапии № 6 все больные находились под динамическим наблюдением. Риск рецидива заболевания рассчитывали индивидуально согласно системе EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) для оценки дальнейшей тактики ведения и лечения больных. Каждые 3 мес пациентам проводили контрольное обследование, через 6–9 мес у 15 пациентов был диагностирован рецидив заболевания. Гистологический вариант опухоли у всех пациентов — папиллярная уротелиальная карцинома низкого злокачественного потенциала. Пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Были сформированы 2 группы: 1-я — пациенты без рецидива ($n = 16$), 2-я — пациенты с рецидивом через 6–9 мес ($n = 15$).

После интраоперационного забора материала фрагменты опухоли и перифокальной зоны подвергались механическому дроблению с последующим помещением в контейнер для гомогенизации тканей (Medicons, 50 μ m, США) с добавлением 2 мл физиологического раствора (стерильный). Контейнер помещали

в прибор для гомогенизации тканей (BD Medimachine, США) на 30 с. Полученную суспензию клеток осаждали с помощью лабораторной центрифуги ЦЛМН-Р10-01 (Электрон М, Россия) при 1500 об/мин в течение 10 мин. Выделенные образцы супернатанта аликвотировали в стерильные эппендорфы объемом 1 мл с последующей заморозкой при температуре -24°C .

После разморозки перед исследованием с помощью «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа, согласно инструкции производителя, в образцах определяли уровень цитокинов: ИЛ-1 β , -6, -8, -10, -18, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (ИНФ- γ) (Вектор-Бест, Россия), эпителиального нейтрофил-активирующего пептида (ENA-78) (хемокин CXCL-5) (Cloud-Clone Corp., США). Количественную оценку проводили на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 Униплан (Россия) при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620 нм.

Содержание общего белка в образцах супернатанта тканей определяли биуретовым методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе с проточной кюветой BS-3000P (SINNOWA Medical Science & Technology, Китай) с использованием набора «Общий белок-Ольвекс» (Ольвекс Диагностикум, Россия). Содержание цитокинов выражали в удельной концентрации в пересчете на концентрацию общего белка в пробе (пг/мл/мг белка).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчет основных статистических характеристик выборок, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро–Уилка. Поскольку полученные результаты характеризовались ненормальным распределением, они представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — 25-го и 75-го перцентилей (Me [LQ; UQ]). Достоверность различий между выборками оценивали с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе содержания цитокинов в супернатанте опухоли и перифокальной зоны у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены статистически значимые различия.

Было проведено сравнение содержания цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны у пациентов 1-й группы (рис. 1). Различия уровня содержания большинства исследуемых провоспалительных цитокинов в тканях опухоли оказались выше, чем в тканях перифокальной зоны. Самыми высокими оказались различия концентрации ИЛ-8 (провоспалительный хемокин) (13 [8,4; 15,3] против 2,6 [0; 4,8]; $p = 0,037$), ФНО- α (10,1 [5,9; 13,8] против 2,3 [0; 4,7]; $p = 0,035$),

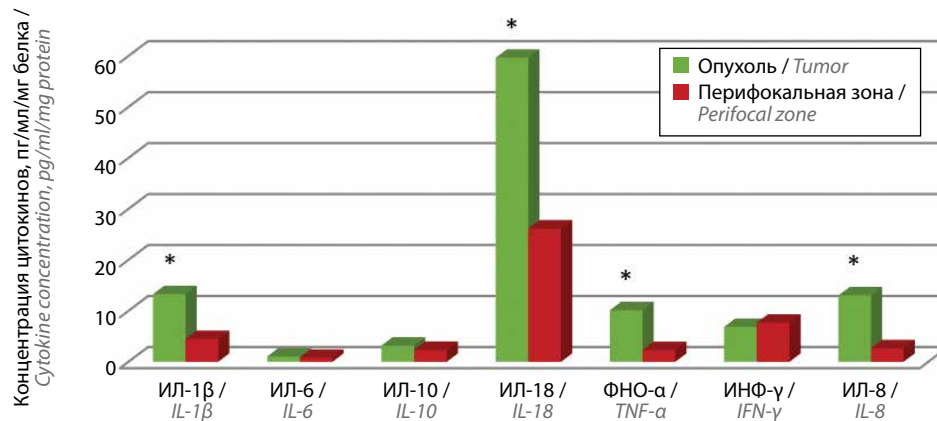


Рис. 1. Концентрация некоторых цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов без рецидива. * $p < 0,05$. Здесь и на рис. 2–4: ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон

Fig. 1. Concentrations of selected cytokines in tumor tissue and perifocal zone of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in recurrence-free patients. * $p < 0.05$. Here and in fig. 2–4: IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor; IFN – interferon

ИЛ-1β (13,3 [10,2; 17,9] против 4,5 [0,3; 6,9]; $p = 0,041$ и ИЛ-18 (59,7 [41,8; 90] против 26,1 [21,9; 34,8]; $p = 0,043$). Значения статистически достоверны. Статистически значимых различий в уровнях ИЛ-6, ИНФ-γ и ИЛ-10 не выявлено.

Как и в 1-й группе, во 2-й группе уровень провоспалительных цитокинов в ткани опухоли былкратно выше, чем в ткани перифокальной зоны (рис. 2). Уровни ИЛ-8 и ФНО-α в опухоли были в 4 раза выше (26,4 [22,4; 77,8] против 6,2 [5,5; 20,1]; $p = 0,041$ и 10 [7,1; 17,5] против 2,3 [0,7; 4,9]; $p = 0,033$ соответственно). Также были высокими значения ИЛ-18 (57,3 [31,7; 181,5] против 17,6 [11,8; 19,8]; $p = 0,038$) и ИЛ-1β (19,8 [19,1; 48,9] против 11,5 [10,2; 14,3]; $p = 0,043$). Различия между этими показателями статистически достоверны.

Однако, в отличие от 1-й группы, во 2-й группе достоверными оказались различия в уровне

провоспалительного цитокина ИЛ-6 (2,6 [2,2; 7,3] против 1,3 [1,2; 1,6]; $p = 0,04$).

Статистически значимых различий в концентрации ИНФ-γ и ИЛ-10 не выявлено, а содержание ENA-78 не определялось во всех исследованных образцах.

Различия в уровнях цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны в 1-й и 2-й группах имеют схожую картину: уровни провоспалительных цитокинов в тканях опухоли выше, чем в тканях перифокальной зоны.

У пациентов 2-й группы значения некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИНФ-γ, ИЛ-8, ИЛ-10) в опухоли оказались повышены по сравнению с аналогичными показателями в опухоли пациентов 1-й группы (рис. 3).

Так, концентрация ИНФ-γ во 2-й группе была более чем в 2 раза выше, чем в 1-й (19 [11,1; 38,9] против 6,9 [4,9; 8,4]; $p = 0,021$), как и уровень ИЛ-6 (2,6 [2,2; 7,3]

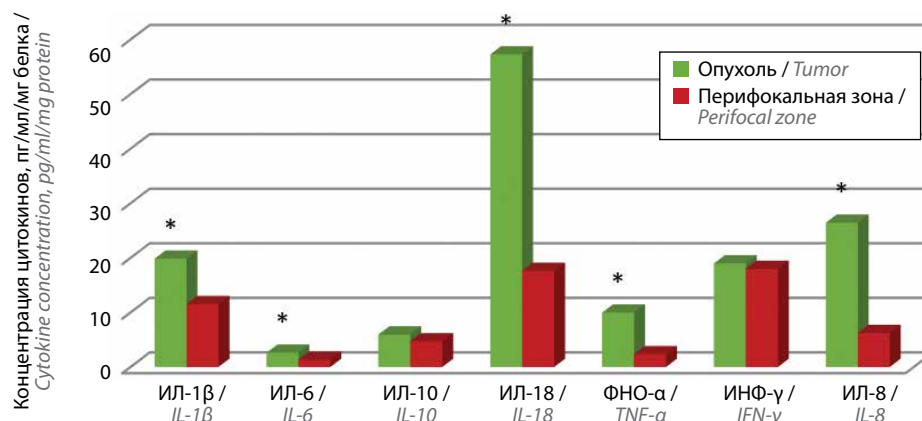


Рис. 2. Концентрация некоторых цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов с рецидивом заболевания. * $p < 0,05$

Fig. 2. Concentrations of selected cytokines in tumor tissue and perifocal zone of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with disease recurrence. * $p < 0.05$

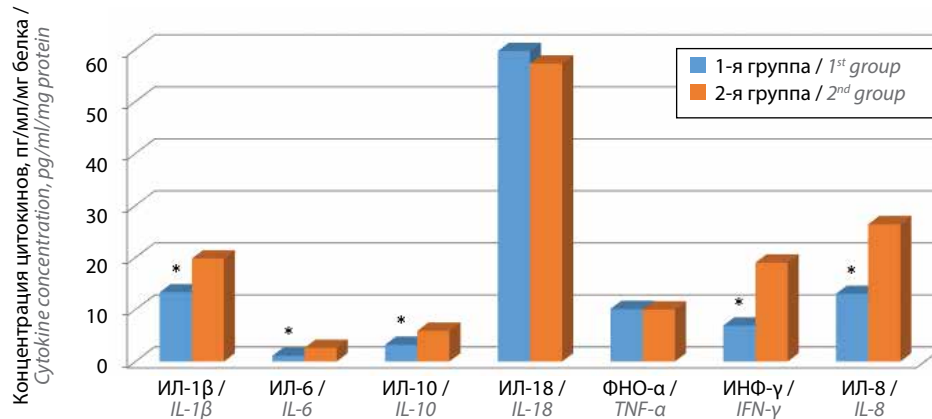


Рис. 3. Концентрация некоторых цитокинов в ткани опухоли немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов без рецидива и с рецидивом заболевания. * $p < 0,05$
Fig. 3. Concentrations of selected cytokines in tumor tissue of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with and without disease recurrence. * $p < 0,05$

против 1,1 [0,6; 1,5]; $p = 0,025$). Во 2-й группе содержание хемокина ИЛ-8 также оказалось выше (26,4 [22,4; 77,8] против 13 [8,4; 15,3]; $p = 0,028$), уровень ИЛ-1β увеличен незначительно (19,8 [19,1; 48,9] против 13,3 [10,2; 17,9]; $p = 0,038$). На фоне более высокой концентрации ИЛ-10 у пациентов 2-й группы (3,2 [2,1; 4,2] против 5,9 [4,9; 9,9]; $p = 0,039$) статистически значимых различий в содержании ИЛ-18 и ФНО-α между группами не выявлено, а ЕНА-78 не определялась в исследуемых образцах.

Схожая картина наблюдалась при сравнении значений цитокинов в перифокальной зоне обеих групп (рис. 4). У пациентов 2-й группы в перифокальной зоне значения провоспалительных цитокинов оказались выше в 2,5 раза для ИЛ-1β (11,5 [10,2; 19,6] против 4,5 [0,3; 6,9]; $p = 0,018$), в 1,6 раза для ИЛ-6 (1,3 [1,2; 2,6] против 0,8 [0; 1,1]; $p = 0,033$), в 2,3 раза для ИНФ-γ (18 [12,4; 53,4] против 7,7 [2,8; 10,3]; $p = 0,015$) и ИЛ-8 (6,2 [5,5; 20,1] против 2,6 [0; 4,8]; $p = 0,012$). Концентрация ИЛ-18 ока-

залась выше в 1,5 раза в 1-й группе и составила 26,1 [21,9; 34,8] против 17,6 [11,8; 19,8] во 2-й группе ($p = 0,042$). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 был выше во 2-й группе (4,7 [4,1; 10,7] против 2,3 [1,8; 3,7]; $p = 0,029$). Статистически значимых различий в концентрации ФНО-α не выявлено. Во всех случаях концентрация ЕНА-78 не определялась.

Обсуждение

При сопоставлении показателей пациентов с НМИРМП низкого злокачественного потенциала с различной вероятностью возникновения рецидива отмечено статистически значимое увеличение содержания провоспалительных цитокинов в эпителии мочевого пузыря, пораженном опухолевым процессом.

В нашем исследовании выявлено, что содержание ФНО-α в опухолевой ткани больных 2-й группы было в 4 раза выше (10 [7,1; 17,5] против 2,3 [0,7; 4,9]; $p = 0,033$

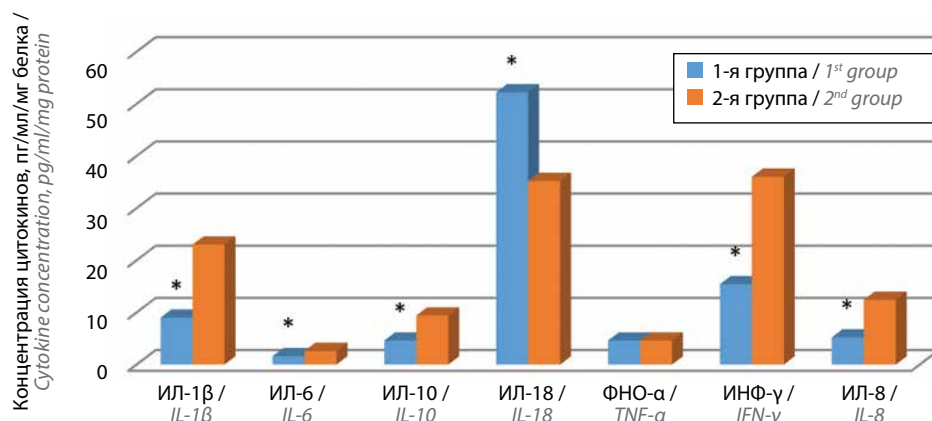


Рис. 4. Концентрация некоторых цитокинов в ткани перифокальной зоны немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря низкого злокачественного потенциала у пациентов без рецидива и с рецидивом заболевания. * $p < 0,05$
Fig. 4. Concentration of selected cytokines in perifocal zone of non-muscle invasive bladder cancer of low malignant potential in patients with and without disease recurrence. * $p < 0,05$

соответственно), чем в ткани перифокальной зоны, что может обуславливать высокий миграционный потенциал клеток и их способность в дальнейшем к инвазии и прогрессированию. Доказано, что ФНО- α способствует ингибированию развития ряда злокачественных новообразований, а также является регулятором роста, дифференцировки и метаболизма клеток. ФНО- α за счет повышения естественной цитотоксичности моноцитов и клеток-киллеров имеет возможность тормозить рост некоторых злокачественных образований [10].

Согласно полученным данным, содержание провоспалительного цитокина ИЛ-10 оказалось выше у пациентов 2-й группы (3,2 [2,1; 4,2] против 5,9 [4,9; 9,9]; $p = 0,039$), чем у больных 1-й группы, что может свидетельствовать о возможном ускользании опухолевых клеток от иммунного ответа. X. Wang и соавт. доказали, что опухолевые клетки РМП секретируют большое количество ИЛ-10, которые могут подавлять Т-клетки и предохранять опухолевые клетки от иммунной реакции [11].

Выявлено повышение значения ИЛ-6 в 2 раза у пациентов 2-й группы (2,6 [2,2; 7,3] против 1,1 [0,6; 1,5]; $p = 0,025$) по сравнению с 1-й группой, что также может свидетельствовать о высокой выживаемости опухолевых клеток и возможном сохранении опухолевых клеток, интактных к действию иммунной системы, для дальнейшего их развития, миграции, пролиферации. ИЛ-6 способен стимулировать рост таких опухолей, как рак шейки матки, почки, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы. Выявленная повышенная экспрессия ИЛ-6 при различных нозологиях может сопровождаться неблагоприятным клиническим течением заболевания [12].

Показано, что опухолевые клетки обладают способностью к гиперпродукции ряда цитокинов и факторов роста, обуславливая, таким образом, особенно эволюции опухолевого клона, его распространение, а также защиту от иммунной системы, и имеют возможность экспрессировать на своей поверхности соответствующие рецепторы, вызывающие реализацию аутокринных механизмов активности цитокинов. В ходе иммунологического надзора, основными задачами которого являются идентификация и элиминация трансформированных клеток, предполагается способность иммунной системы распознать опухолеспецифические антигены на их поверхности [13].

Опухолевые трансформированные клетки после элиминации замещаются генетически трансформированными клонами, которые имеют резистентность к воздействию иммунной системы, что дает начало гетерогенной популяции злокачественных клеток. Одна из концепций «иммуноредактирования опухоли» заключается в формировании опухолевыми клетками локальной иммуносупрессии выживших после

первичного этапа лечения и элиминации иммунной системы [14]. Селективные клоны неиммуногенных опухолевых клеток зачастую имеют невыраженную экспрессию антигена главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) I класса, что приводит к анергии цитотоксических Т-лимфоцитов и их неспособности выполнения своей противоопухолевой функции, а именно появления опухолеспецифической толерантности [15].

Распространение опухоли может стимулироваться и поддерживаться формированием микроокружения, способствующего пролиферации опухоли, разрушению внеклеточного матрикса, развитию неоангиогенеза и иммуносупрессии. Вероятно, оценка локального содержания цитокинов наряду с гистологическими и молекулярно-генетическими предикторами может оказаться одним из прогностически значимых факторов [16]. ИНФ регулирует экспрессию антигенов МНС I класса, которые представлены на поверхности опухолевых клеток, и антигенов МНС I класса на макрофагах, в связи с чем опухолевая клетка становится уязвимой для различных эффекторов иммунной системы [17]. ИНФ- γ также участвует в выработке ангиогенных факторов (таких как фактор роста эндотелия сосудов) и протеаз, которые могут способствовать инвазии и метастазированию рака.

Повышенный синтез цитокина ИЛ-1 β может привести к усилению экспрессии белка Snail, что вызывает снижение экспрессии Е-кадгерина, являющегося важным фактором межклеточной адгезии и поддержания правильной архитектоники эпителия. В связи с этим данный цитокин способствует эпителиально-мезенхимальному переходу — важному событию онкогенеза, обуславливающему инвазию и метастазирование опухоли [18]. ИЛ-1 β усиливает пролиферацию тканей и стимулирует у онкологических больных развитие метастатического процесса, что происходит за счет усиления продукции простагландина Е2, увеличения экспрессии рецепторов маннозы на эндотелиальных клетках и продукции фактора роста опухоли. Кроме этого, ИЛ-1 β способен активно ингибировать последовательность экспрессии на антигенпрезентирующих клетках антигенов МНС II класса, нарушая при этом реализацию противоопухолевого иммунного ответа [19].

Интерлейкин 18, также известный как фактор, индуцирующий ИНФ- γ , является плейотропным провоспалительным цитокином, членом суперсемейства ИЛ-1, который играет ключевую роль в стимулировании провоспалительной реакции Th1, индуцирующей выработку ИНФ- γ в Т- и NK-клетках.

В миграционном потенциале также большое значение отводят хемокинам, роль которых при развитии РМП остается противоречивой.

Заключение

Локальные особенности цитокинового профиля при опухолях различной локализации, в том числе при РМП, определяются как свойствами опухолевой популяции, степенью ее структурной и функциональной гетерогенности, так и инфильтрирующими опухоль клеточными элементами, прежде всего иммунокомпетентными клетками. Определение вклада отдельных элементов в локальную концентрацию цитокинов представляет собой особую задачу, реализация которой предполагает использование нескольких методических подходов, что не всегда возможно. Оценка удельного содержания цитокинов в тканях опухоли и перифокальной зоны без определения преобладающего вклада отдельных источников данных молекул, тем не менее, дает возможность получить представление о характере изменения локального цитокинового статуса, что вносит важный вклад в биологические свойства нормальных и трансформированных (опухолевых) компонентов в условиях развития патологического процесса.

Нами получены статистически значимые различия цитокинового статуса в тканях опухоли и перифокальной зоны при НМИРМП низкого злокачественного потенциала. В группе больных с рецидивом заболевания повышается содержание некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИНФ- γ), что совпало с данными в группе с высоким риском

рецидива заболевания согласно индивидуальному расчету по системе EORTC.

Различия в уровнях цитокинов в тканях как опухоли, так и перифокальной зоны, в обеих группах имеют схожую картину. Однако во 2-й группе уровень провоспалительных цитокинов был выше, чем в 1-й. Это может свидетельствовать о том, что во 2-й группе процесс воспаления протекает более выражено, что, в частности, может способствовать последующему развитию рецидива заболевания.

Группа цитокинов, обладающих противовоспалительными свойствами, сопровождает воспаление, которое, в свою очередь, участвует в развитии неопластических процессов и, вероятнее всего, может привести к рецидиву заболевания.

Таким образом, на основании данных выборки больных с впервые выявленным НМИРМП можно предположить ряд отличительных признаков экспрессии цитокинов в опухолевой ткани и перифокальной зоне. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что у пациентов с рецидивом заболевания рост опухоли развивается на фоне высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, которые способны изменять ответ опухолевых клеток на действие иммунной системы и предотвращать их элиминацию из организма, тем самым сохраняя пул опухолевых клеток, интактных к иммунной системе, которые в последующем могут привести к развитию рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н. и др. Экспрессия маркеров неоваскуляризации и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология 2015;(1):20–3. Kit O.I., Franciyan E.M., Dimiriadi S.N. et al. Neoangiogenesis and fibrinolytic system biomarkers expression in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2015;(1):20–3. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
3. Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б., Филатова Е.В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):145–56. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156 Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B., Filatova E.V. Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):145–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156
4. The European Association of Urology (EAU) Urolithiasis Guidelines. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
5. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (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, 2021. 252 p. (In Russ.).
6. Адеишвили Г.З. Оценка диагностической и прогностической значимости цитокератинов у больных раком мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 13 с. Adeishvili G.Z. Evaluation of diagnostic and prognostic value of cytokeratins in patients with bladder cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2017. 13 p. (In Russ.).
7. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В. и др. Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря. Онкоурология 2017;13(2):87–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95 Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V. et al. Grading of urothelial carcinoma of the bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(2):87–95. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95
8. Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б. и др. Относительное содержание опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли и перитуморальной зоне мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Южно-Российский онкологический журнал 2021;3(1):6–14. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-1-1

- Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B. et al. The number of cancer stem cells in the tumor tissue and perifocal tissue of non-muscle invasive bladder cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal* = South Russian Journal of Cancer 2021;3(1):6–14. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-1-1
9. Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Провоспалительные цитокины у больных раком эндометрия. *Проблемы репродукции* 2012;(1):35–7.
 Gliakin D.S., Samoylova A.V., Gunin A.G. Proinflammatory cytokines in patients with endometrial cancer. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2012;(1):35–7. (In Russ.).
10. Машкина Е.В., Коваленко К.А., Фомина Н.В., Шкурят Т.П. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с ранними эмбриональными потерями. *Экологическая генетика* 2014;12(1):19–27. DOI: 10.17816/ecogen12119-27
 Mashkina E.V., Kovalenko K.A., Fomina N.V., Shkurat T.P. Study of the association of polymorphic variants of cytokine genes with early embryonic losses. *Ekologicheskaya genetika* = Ecological Genetics 2014;12(1):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17816/ecogen12119-27
11. Wang X., Ni S., Chen Q. et al. Bladder cancer cells induce immunosuppression of T cells by supporting PD-L1 expression in tumour macrophages partially through interleukin 10. *Cell Biol Int* 2017;41(2):177–86. DOI: 10.1002/cbin.10716
12. Блинников А.А., Рязанцев Е.В. Динамика некоторых цитокинов плазмы крови в структуре хирургического лечения рака мочевого пузыря. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2008;(8):280–4.
 Blinnikov A.A., Ryazantsev E.V. The dynamics of some cytokines of plasma in the structure of surgical treatment of urinary bladder cancer. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina* = RUDN Journal of Medicine 2008;(8):280–4. (In Russ.).
13. Schafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancers. *J Clin Invest* 2007;117(12):3660–3. DOI: 10.1172/JCI34237
14. Заборский И.Н., Иванов С.А., Мушкарина Т.Ю. и др. Изучение взаимосвязей экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых и иммунокомпетентных клетках и чувствительности к адъювантной и неадъювантной терапии рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2019;15(2):100–6.
 DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-100-106
 Zaborskiy I.N., Ivanov S.A., Mushkarina T.Yu. et al. Study of association between molecular marker expression on tumor and immunocompetent cells and sensitivity to adjuvant and neoadjuvant therapy of bladder cancer. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2019;15(2):100–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-100-106
15. Кит О.И., Игнатов С.Н., Златник Е.Ю. и др. Роль цитокинов в формировании иммунологического микроокружения при низкодифференцированных глиомах головного мозга, их значимость для диагностики и иммунотерапии. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2021;16(4):433–8.
 DOI: 10.14300/mnnc.2021.16106
 Kit O.I., Ignatov S.N., Zlatnik E.Yu. et al. Role of cytokines in the formation of immunological microenvironment in low-grade brain gliomas, their significance for diagnosis and immunotherapy. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* = Medical News of the North Caucasus 2021;16(4):433–8. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2021.16106
16. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак. *Практическая онкология* 2016;17(2):62–73.
 Kadagidze Z.G., Chertkova A.I. Immunity and cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2016;17(2):62–73. (In Russ.).
17. Златник Е.Ю., Игнатов С.Н., Сагакянц А.Б. и др. Прогностическая роль локального уровня цитокинов в течении низкодифференцированных глиальных опухолей. *Современные проблемы науки и образования* 2021;2. DOI: 10.17513/spno.30645
 Zlatnik E.Yu., Ignatov S.N., Sagakyants A.B. et al. Predictive role of local cytokine levels in the course of poorly differentiated glial tumors. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2021;2. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30645
18. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. *Практическая онкология* 2003;4(3):140–7.
 Demidov L.V., Harkevich G.Yu., Timofeev I.V. Successes and failures of the use of cytokines in the drug therapy of some solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2003;4(3):140–7. (In Russ.).
19. Shadpour P., Zamani M., Aghaaliikhan N., Rashtchizadeh N. Inflammatory cytokines in bladder cancer. *J Cell Physiol* 2019. DOI: 10.1002/jcp.28252

Вклад авторов

Л.И. Белякова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 А.Н. Шевченко: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
 О.Г. Шульгина: анализ полученных данных, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;
 А.Б. Сагакянц: статистическая обработка данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
 Д.В. Бурцев: редактирование текста рукописи, научное консультирование;
 Е.Ю. Златник, И.А. Новикова: научное консультирование;
 Е.В. Филатова: редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
 В.К. Хван: анализ полученных данных;
 И.А. Хомутенко: интерпретация данных.

Authors' contributions

L.I. Belyakova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.N. Shevchenko: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing, data interpretation;
 O.G. Shulgina: analysis of the obtained data, statistical data processing, article editing;
 A.B. Sagakyants: statistical data processing, scientific advice, article editing, data interpretation;
 D.V. Burtsev: article editing, scientific advice;
 E.U. Zlatnik, I.A. Novikova: scientific advice;
 E.V. Filatova: article editing, data interpretation;
 V.K. Khvan: analysis of the obtained data;
 I.A. Khomutenko: data interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Белякова / L.I. Belyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
О.Г. Шульгина / O.G. Shulgina: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>
А.Б. Сагакянц / A.B. Sagakyants: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>
Е.Ю. Златник / E.Yu. Zlatnik: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>
И.А. Новикова / I.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>
Е.В. Филатова / E.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4414>
В.К. Хван / V.K. Khvan: <https://orcid.org/0000-0002-0036-7190>
И.А. Хомутенко / I.A. Khomutenko: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>

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 по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения» (регистрационный номер 121031100251-9).

Funding. The study was conducted as part of the state assignment on the topic “Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment” (registration number 121031100251-9).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия при раке полового члена

Е.А. Метелькова, П.В. Нестеров, Э.В. Гурин, А.В. Ухарский

ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, пр-кт Октября, 67

Контакты: Андрей Вячеславович Ухарский 8229990@gmail.com

Введение. В лечении инвазивного и местно-распространенного рака полового члена диссекция паховых лимфатических узлов является важным этапом. К сожалению, процедура сопровождается осложнениями, частота которых превышает 50 %.

Цель исследования – ретроспективный сравнительный анализ онкологических результатов, интраоперационных и ранних осложнений открытой и эндоскопической пахово-бедренной лимфаденэктомии при раке полового члена.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 64 пациентов с раком полового члена, подвергнутых открытой или видеоэндоскопической лимфаденэктомии. Оценивали первичные и вторичные хирургические результаты лечения.

Результаты. Открытая пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнена 54 пациентам, видеоэндоскопическая – 10. При анализе первичных хирургических результатов выявлено существенное сокращение длительности лимфореи (в 3 раза) и сроков госпитализации (в 2 раза) у пациентов группы видеоэндоскопической лимфаденэктомии. Не выявлено разницы в количестве удаленных лимфатических узлов в зависимости от модификации операции. Среднее время видеоэндоскопической лимфаденэктомии на 15–20 % превышает длительность открытого вмешательства. При анализе показателей безопасности отмечено, что при открытой операции частота раневой инфекции составила 24 %, некроза кожных лоскутов – 55,5 %, расхождения краев ран – 52 %, лимфедемы – 15 %. При лапаральной видеоэндоскопической ингвинальной лимфаденэктомии подобных осложнений не наблюдалось.

Заключение. Видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия имеет существенное преимущество перед открытым вмешательством в отношении снижения частоты хирургических осложнений и уменьшения сроков госпитализации.

Ключевые слова: рак полового члена, пахово-бедренная лимфаденэктомия, осложнение, лимфодиссекция

Для цитирования: Метелькова Е.А., Нестеров П.В., Гурин Э.В., Ухарский А.В. Видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия при раке полового члена. Онкоурология 2022;18(4):72–80. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-72-80

Video endoscopic inguofemoral lymphadenectomy in penile cancer

E.A. Metelkova, P.V. Nesterov, E.V. Gurin, A.V. Ukharskiy

Regional Clinical Oncology Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia

Contacts: Andrey Vyacheslavovich Ukharskiy 8229990@gmail.com

Background. Dissection of inguinal lymph nodes is an important method of treatment of invasive and locally advanced penile cancer. Unfortunately, the procedure is associated with very high complication rate exceeding 50 %.

Aim. To perform retrospective comparative analysis of oncological outcomes, intraoperative and early postoperative complications of open and endoscopic inguofemoral lymphadenectomy in treatment of patients with penile cancer.

Materials and methods. Treatment outcomes of 64 patients with penile cancer who underwent open or video endoscopic lymphadenectomy were analyzed. Primary and secondary surgical treatment outcomes were evaluated.

Results. Open inguofemoral lymphadenectomy was performed in 54 patients, video endoscopic in 10. Analysis of primary surgical results showed a significant (3-fold) reduction of the duration of lymphorrhea and the duration of hospitalization (2-fold) in patients of the video endoscopic lymphadenectomy group. There was no difference in the number of removed lymph nodes in the two types of surgeries. Average operative time for video endoscopic lymphadenectomy was 15–20 % longer than operative time of open intervention. Analysis of safety indicators showed that during

open surgery, the frequency of wound infection was 24 %, skin flap necrosis – 55.5 %, wound dehiscence – 52 %, lymphedema – 15 %. No such complications were observed in lateral video endoscopic inguofemoral lymphadenectomy.

Conclusion. Video endoscopic inguofemoral lymphadenectomy has significant advantages compared to open method in terms of reduction of the rate of surgical complications and duration of hospitalization.

Keywords: penile cancer, inguofemoral lymphadenectomy, complication, lymph node dissection

For citation: Metelkova E.A., Nesterov P.V., Gurin E.V., Ukharskiy A.V. Video endoscopic inguofemoral lymphadenectomy in penile cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-72-80

Введение

Рак полового члена (РПЧ) — редкое онкологическое заболевание. В связи с этим подходы к каждому этапу лечения зачастую неоднозначны. В лечении инвазивного и местно-распространенного РПЧ диссекция паховых лимфатических узлов является важным фактором улучшения онкологических результатов [1]. К сожалению, процедура сопровождается осложнениями, частота которых превышает 50 % [1–3]. Некрозы кожных лоскутов, расхождения краев раны в большинстве случаев требуют пролонгации госпитализации, длительного местного лечения и задерживают начало адъювантной терапии [4].

Предпринимались различные варианты модификаций операций для уменьшения частоты осложнений: разнообразные варианты разреза кожи, сохранение большой подкожной вены бедра, интерпозиция портняжных мышц, вакуум-терапия. Однако ни один из методов не имел значимых преимуществ перед остальными [5–7], пока в начале 2000-х годов не был разработан и внедрен эндоскопический доступ. Благодаря использованию видеоэндоскопической ингвинальной лимфаденэктомии (video endoscopic inguofemoral lymphadenectomy, VEIL) удалось существенно снизить количество раневых осложнений до 5–20 % против 68–70 % при стандартных вмешательствах [8, 9] без ущерба онкологическим результатам [10–12].

Основными недостатками метода VEIL (или модифицированной операции — латеральной видеоэндоскопической ингвинальной лимфаденэктомии (L-VEIL)) являются увеличение времени вмешательства по сравнению с открытой операцией до 120–180 мин [9, 13–16] и отсутствие существенных преимуществ в сокращении длительности лимфореи и частоты формирования лимфоцеле [4, 6, 9, 13, 16, 17]. Возможно, это, а также общее небольшое количество случаев РПЧ не позволяет VEIL (L-VEIL) получить широкое распространение.

Цель исследования — ретроспективный сравнительный анализ онкологических результатов, интраоперационных и ранних осложнений открытой и эндоскопической пахово-бедренной лимфаденэктомии при РПЧ.

Материалы и методы

На базе Областной клинической онкологической больницы (Ярославль) в период с 2009 по 2022 г. получили лечение 73 пациента с РПЧ. Всем пациентам проводили оценку риска регионарного метастазирования с учетом распространенности первичной опухоли и степени дифференцировки. Степень риска оценивали по категории $pT>T1$, степени анаплазии $G>G_1$, наличию/отсутствию лимфоваскулярной инвазии. Метод лечения первичной опухоли не влиял на выбор техники лимфаденэктомии. У 64 пациентов групп промежуточного и высокого риска была выполнена паховая лимфаденэктомия: у 54 — открытая, у 10 — L-VEIL. У 58 пациентов имел место плоскоклеточный ороговевающий рак, у 3 — базалоидная плоскоклеточная карцинома, у 3 — бородавчатый рак.

После определения клинического диагноза по результатам биопсии первичной опухоли (категории T и G) у пациентов определяли риск регионарного метастазирования. Пациенты группы низкого риска регионарного метастазирования (Ta , Tis , $T1aG_1$) получали лечение только первичной опухоли с последующим динамическим наблюдением. Пациенты, относящиеся к группам промежуточного ($T1bG_{1-2}$) и высокого ($T>T1$ и/или G_{3-4}) риска регионарного метастазирования, подвергались лечебно-диагностической пахово-бедренной лимфодиссекции одновременно с вмешательством на первичной опухоли полового члена.

Оценивали первичные хирургические результаты: продолжительность операции, количество удаленных лимфатических узлов, количество положительных лимфатических узлов, сроки дренирования послеоперационной раны, длительность госпитализации. Кроме этого, проанализированы показатели безопасности: объем интраоперационной кровопотери, частота раневой инфекции, некрозов кожных лоскутов, расхождений краев раны, лимфоцеле, лимфедемы, невритов бедренного нерва, количество регионарных рецидивов.

Открытую пахово-бедренную лимфаденэктомию выполняли до 2020 г. по стандартной методике с использованием S-образного разреза и диссекцией поверхностных и глубоких паховых лимфатических узлов вместе с клетчаткой и поверхностной фасцией в бедренном

треугольнике. В большинстве случаев операцию выполняли с сохранением большой подкожной вены бедра. Дренажирование раны осуществляли вакуум-системой.

При выполнении видеоэндоскопической пахово-бедренной лимфаденэктомии мы взяли за основу модификацию метода VEIL с латеральным расположением троакаров, подробно описанную S.P. Nayak и соавт. как латеральная видеоэндоскопическая ингвинальная лимфаденэктомия (L-VEIL) [18]. При L-VEIL два 5-миллиметровых и один 12-миллиметровый порты размещали на 2 см латеральнее боковой границы бедренного треугольника. Видеомонитор устанавливали контралатерально оперируемой стороне. Пространство для работы

создавали под фасцией Скарпы путем отсепаровки тканей тупым и острым путями и инсуффляции углекислого газа до 10–15 мм рт. ст. Границы и объем лимфодиссекции аналогичны открытой операции (центральная зона и 4 квадрата Даселера). Большую подкожную вену бедра сохраняли во всех случаях L-VEIL. Удаленные лимфатические узлы извлекали через 1,5-сантиметровый разрез в зоне паховой складки либо через троакарные раны, затем выполняли вакуум-дренирование через каналы ранее установленных портов.

На рис. 1–3 представлены варианты постановки троакаров при выполнении L-VEIL, виды зоны лимфодиссекции и послеоперационные раны.



Рис. 1. Варианты постановки троакаров при выполнении латеральной видеоэндоскопической ингвинальной лимфаденэктомии
 Fig. 1. Options for trocar placement in lateral video endoscopic inguinal lymphadenectomy

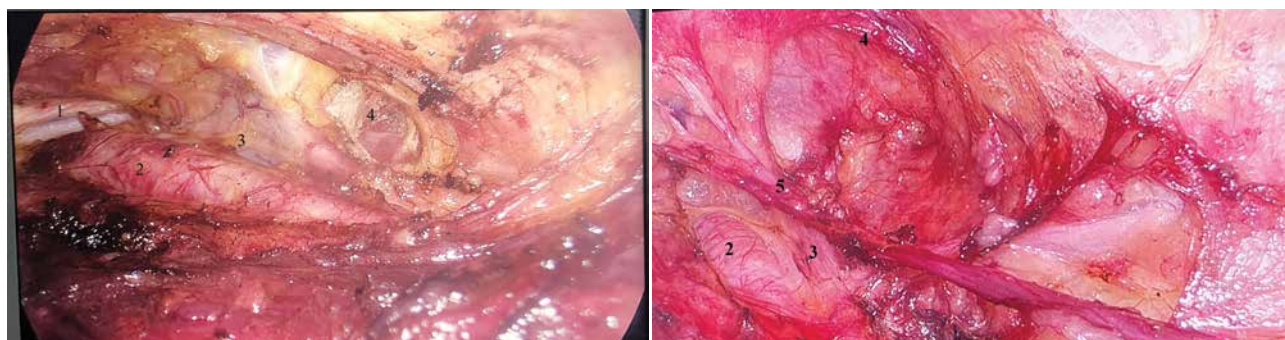


Рис. 2. Эндоскопическая картина зоны пахово-бедренной лимфаденэктомии: 1 – паховая связка; 2 – бедренная артерия; 3 – бедренная вена; 4 – овальная ямка; 5 – большая подкожная вена бедра с сохраненными притоками
 Fig. 2. Endoscopic view of inguofemoral lymphadenectomy zone: 1 – inguinal ligament; 2 – femoral artery; 3 – femoral vein; 4 – fossa oval; 5 – great saphenous vein with preserved branches



Рис. 3. Послеоперационные раны после выполнения латеральной видеоэндоскопической ингвинальной лимфаденэктомии
Fig. 3. Postoperative wounds after lateral video endoscopic inguinal lymphadenectomy

Результаты

Проанализированы результаты лечения 64 пациентов с РПЧ промежуточного и высокого риска регионарного метастазирования, которые были подвергнуты пахово-бедренной лимфодиссекции. Открытая двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнена 54 пациентам, у 7 пациентов она сочеталась с подвздошной лимфаденэктомией. Эндовидеоскопическая техника была применена в 10 случаях, у 1 пациента одновременно выполнена видеоэндоскопическая подвздошная лимфаденэктомия.

Средний возраст пациентов группы открытой лимфаденэктомии составил 61,3 года, группы L-VEIL – 68,8 года. В группе открытой лимфаденэктомии длительный стаж курильщика имели 74 % пациентов, в группе L-VEIL – 60 %. Статус 1–2 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) имели 96 % пациентов группы открытой операции и 100 % пациентов группы L-VEIL. Страдали ожирением 15 % пациентов, подвергшихся открытой операции, и 30 % мужчин, перенесших L-VEIL. У 15 % пациентов группы открытой операции и у 20 % пациентов группы L-VEIL был сахарный диабет 2-го типа. Основные демографические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Очевидно, что при наличии у пациента в анамнезе факторов, влияющих на течение раневого процесса, таких как длительное курение, сахарный диабет или ожирение, в выборе метода лимфаденэктомии следует придерживаться принципа минимальной травматичности. Тем не менее отягощающие факторы не должны являться причиной отказа от проведения лимфаденэктомии при наличии показаний к ее выполнению. В этих ситуациях VEIL может стать предпочтительным методом лечения.

Данные об объеме выполненного оперативного вмешательства в зависимости от стадии заболевания приведены в табл. 2. Объем вмешательств на первичной опухоли, выполняемых симультанно с лимфаденэктомией, зависел от стадии заболевания и не влиял на выбор метода лимфодиссекции. Органосохраняющие операции выполнены всем пациентам с I стадией заболевания и 41,7 % (10 из 24) пациентов со II стадией. Среди пациентов с III стадией заболевания только 2 из 17 пациентов выполнена глянсектомия. Все пациенты с запущенной стадией были подвергнуты органоуносящим операциям.

Согласно критериям риска регионарного метастазирования все пациенты были отнесены в группы промежуточного и высокого риска. Всем пациентам была показана одномоментная двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия. Специального отбора пациентов в группу L-VEIL по наличию пальпируемых/непальпируемых регионарных лимфатических узлов не проводилось. Критериями отказа от VEIL в пользу открытого метода являлось либо наличие фиксированного или инвазирующего кожу конгломерата лимфатических узлов, либо вовлечение в опухолевый процесс бедренных сосудов.

На этапе освоения метода длительность VEIL превышала более чем в 2 раза таковую при открытой операции, и достигала 120 мин с одной стороны. По мере увеличения количества выполненных L-VEIL время вмешательства сократилось и стало превышать длительность открытой операции лишь на 15–20 %. Конверсия не потребовалась ни в одном случае. Сравнительная характеристика оперативных вмешательств приведена в табл. 3.

Среднее количество удаленных лимфатических узлов из каждой области пахово-бедренной лимфодиссекции при открытом доступе составило 11 (5–14),

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с раком полового члена

Table 1. Demographic characteristics of patients with penile cancer

Характеристика Characteristic	Открытая операция (n = 54) Open surgery (n = 54)	L-VEIL (n = 10)
Возраст средний, лет Mean age, years	61,3	68,8
Анамнез курильщика, n (%) History of smoking, n (%)	40 (74)	6 (60)
ECOG, n (%): 0 1 2	2 (4) 48 (89) 4 (7)	0 8 (80) 2 (20)
Индекс массы тела, n (%): Body mass index, n (%): <18,5 кг/м ² <18.5 kg/m ² 18,5–25 кг/м ² 18.5–25 kg/m ² >25 кг/м ² >25 kg/m ²	5 (9) 41 (76) 8 (15)	0 7 (70) 3 (30)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes, n (%)	8 (15)	2 (20)

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: L-VEIL – латеральная видеоэндоскопическая ингвинальная лимфаденэктомия; ECOG – Вос- точная объединенная онкологическая группа.

Note. Here and in tables 2–5: L-VEIL – lateral video endoscopic inguinofoveal lymphadenectomy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

Таблица 2. Объем оперативного вмешательства в зависимости от стадии рака полового члена

Table 2. Volume of surgical intervention depending on the stage of penile cancer

Стадия Stage	Стадия по классификации TNM TNM stage	Объем вмешательства на первичной опухоли Intervention volume for primary tumor	Открытая операция (n = 54), n Open surgery (n = 54), n	L-VEIL (n = 10), n
I	T1aG ₁₋₂ N0M0	Циркумцизия ± резекция опухоли (n = 7) Circumcision ± tumor resection (n = 7)	—	—
	T1bG ₁₋₂ N0M0	Циркумцизия, иссечение опухоли Circumcision, tumor resection	1	1
		Резекция головки с пластикой Head resection with reconstruction	1	1
		Плянэктомия Glansectomy	1	—
	T1a–bG ₃₋₄ N0M0	Циркумцизия, иссечение опухоли Circumcision, tumor resection	1	—
		Плянэктомия Glansectomy	2	—
		Резекция головки с пластикой Head resection with reconstruction	2	—
II	T1N1M0	Циркумцизия, иссечение опухоли Circumcision, tumor resection	2	1
		Резекция головки с пластикой Head resection with reconstruction	1	—

Окончание табл. 2
End of table 2

Стадия Stage	Стадия по классификации TNM TNM stage	Объем вмешательства на первичной опухоли Intervention volume for primary tumor	Открытая операция (n = 54), n Open surgery (n = 54), n	L-VEIL (n = 10), n
II	T2N0M0	Глянсектомия Glansectomy	6	—
		Ампутация полового члена Penectomy	10	2
	T2N1M0	Ампутация полового члена Penectomy	2	—
III	T1N2M0	Глянсектомия Glansectomy	2	—
	T2N2M0	Ампутация полового члена Penectomy	3	—
	T3N0M0	Ампутация полового члена Penectomy	6	1
	T3N1–2M0	Ампутация полового члена Penectomy	2	2
		Экстирпация полового члена Penis extirpation	1	—
IV	T1–3N3M0	Ампутация полового члена Penectomy	6	1
	T4N0M0	Экстирпация полового члена Penis extirpation	2	—
		Эмаскуляция Emasculatation	2	—
	T1–4N1–3M1	Экстирпация полового члена Penis extirpation	—	1
		Эмаскуляция Emasculatation	1	—

при L-VEIL — 10 (4–12). Частота выявления метастатических лимфатических узлов при открытой операции составила 37 %, при L-VEIL — 50 % (см. табл. 3).

Для снижения вероятности послеоперационного лимфостаза и венозной недостаточности при выполнении лимфаденэктомии одной из задач являлось сохранение большой подкожной вены бедра. Этого удалось достичь в 100 % случаев при L-VEIL и в 91 % случаев при открытой операции. У пациентов, перенесших L-VEIL, существенно сократились сроки дренирования ран — 6,5 сут против 18 сут при открытой лимфаденэктомии. Активные дренажи удаляли при сокращении объема лимфы до 10–30 мл/сут. За счет сокращения длительности лимфореи и отсутствия раневых осложнений сроки госпитализации пациентов после L-VEIL были в 2 раза меньше (в среднем 14 дней), чем после открытой операции (см. табл. 3).

При анализе послеоперационных осложнений отмечено, что при L-VEIL имела место минимальная кровопотеря — не более 20 мл. При открытой операции частота раневой инфекции составила 24 %, некрозов кожных лоскутов — 55,5 %, расхождения краев ран — 52 %, лимфедемы — 15 %. При L-VEIL подобных осложнений не наблюдалось. У 1 пациента после L-VEIL имело место лимфоцеле, что потребовало однократной пункции. В 1 случае при проведении L-VEIL мы столкнулись с развитием подкожной эмфиземы до уровня шеи, сочетавшейся с гиперкапнией ($\text{EtCO}_2 > 60$ мм рт. ст.) (табл. 4).

Срок наблюдения за пациентами группы открытой лимфаденэктомии составил 1–156 мес (медиана 61,8 мес), при этом у 3 (5,5 %) пациентов в срок от 18 до 28 мес были выявлены односторонние регионарные рецидивы заболевания, потребовавшие хирургического лечения.

Таблица 3. Характеристики оперативных вмешательств

Table 3. Characteristics of surgical interventions

Характеристика Characteristic	Открытая операция (n = 54) Open surgery (n = 54)	L-VEIL (n = 10)
Средняя длительность операции с одной стороны (диапазон), мин Mean operative time on one side (range), min	65 (30–90)	76 (45–120)
Среднее количество удаленных лимфатических узлов (диапазон) Mean number of resected lymph nodes (range)	11 (5–14)	10 (4–12)
Выявлено положительных лимфатических узлов, n (%): Number of positive lymph nodes, n (%):	20 (37)	5 (50)
pN1	5	2
pN2	8	1
pN3	7	2
Сохранение большой подкожной вены бедра, n (%) Preservation of great saphenous vein, n (%)	49 (91)	10 (100)
Средние сроки дренирования, сут Mean draining time, days	18	6,5
Средняя длительность госпитализации, сут Mean hospitalization time, days	30	14

Таблица 4. Послеоперационные осложнения паховой лимфаденэктомии

Table 4. Postoperative complications of inguinal lymphadenectomy

Характеристика Characteristic	Открытая операция (n = 54) Open surgery (n = 54)	L-VEIL (n = 10)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss volume (range), ml	32,5 (5–100)	8 (2–20)
Раневая инфекция, n (%) Wound infection, n (%)	13 (24)	0
Некрозы кожных лоскутов, n (%) Skin flap necrosis, n (%)	30 (55,5)	0
Расхождение краев ран, n (%) Wound dehiscence, n (%)	28 (52)	0
Лимфоцеле, n (%) Lymphocele, n (%)	2 (4)	1 (10)
Лимфедема, n (%) Lymphedema, n (%)	8 (15)	0
Невриты бедренного нерва, n (%) Femoral neuropathy, n (%)	3 (5,5)	0
Распространенная подкожная эмфизема, n (%) Diffuse subcutaneous emphysema, n (%)	0	1 (10)

При сроке наблюдения от 1 до 15 мес за пациентами группы VEIL рецидивов в зоне операции не выявлено.

Обсуждение

Результаты нашего анализа, пусть на небольшой группе пациентов, сопоставимы с данными других авторов, показывающими значимое снижение частоты

раневых осложнений в группе VEIL [19]. Мы связываем это с минимальным рассечением кожи, не нарушающим интрадермальный и субдермальный коллатеральный кровоток в паховой области, а также с возможностью прецизионно сохранить не только основной ствол большой подкожной вены бедра, но и ее основные притоки.

У 5 наших пациентов группы L-VEIL выявлено метастатическое поражение паховых лимфатических узлов, у 2 пациентов имело место экстранодальное распространение (N3). При этом по данным ультразвукового исследования, выполненного на дооперационном этапе, отсутствовали признаки компрессии/опухолевой инвазии бедренных сосудов, инфильтрации кожи и подкожной клетчатки пахово-бедренной области, что не позволило бы создать необходимое для работы пространство в паховой области, а максимальный размер единичных лимфатических узлов не превышал 4 см. Оценка данных инструментальных методов обследования ингвинальной области на этапе планирования операции в объеме VEIL крайне важна, так как при наличии крупных маломобильных конгломератов лимфатических узлов либо признаков инфильтрации магистральных сосудов бедра более предпочтительным будет выбор открытого варианта вмешательства.

В работе мы не отметили рецидивов у пациентов группы VEIL, что, вероятно, связано с непродолжительным периодом наблюдения за ними (15 мес). Данные зарубежных авторов свидетельствуют об отсут-

ствии значимой разницы в частоте региональных рецидивов при открытой ингвинальной лимфаденэктомии и VEIL [20]. Это позволяет рассматривать VEIL как метод «выбора» в группах пациентов с РПЧ, особенно у пациентов с непальпируемыми лимфатическими узлами, а также с отягощенным соматическим анамнезом, позволяя использовать все преимущества ранней лимфаденэктомии в увеличении канцерспецифической выживаемости [21].

Заключение

Проведенный анализ показал, что видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия имеет существенное преимущество перед открытым методом в отношении снижения частоты хирургических осложнений и уменьшения сроков госпитализации. Основной проблемой при внедрении метода VEIL в практику была ожидаемо большая продолжительность вмешательства по сравнению с открытой операцией. Однако по мере накопления опыта выполнения эндоскопических вмешательств эта проблема была решена, что позволило успешно интегрировать данный метод в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Correa A.F., Handorf E., Joshi S.S. et al. Differences in survival by receipt of lymph node dissection in patients with invasive penile cancer: results from the national cancer database. *J Urol* 2018;199(5):1238–44. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.121
2. Chang S.B., Askew R.L., Xing Y. et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following Inguinal Lymph Node Dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2764–72. DOI: 10.1245/s10434-010-1026-z
3. Spiess P.E., Hernandez M.S., Pettaway C.A. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. *World J Urol* 2009;27(2):205–12. DOI: 10.1007/s00345-008-0324-6
4. Abbott A.M., Grotz T.E., Rueth N.M. et al. Minimally invasive inguinal lymph node dissection (MILND) for melanoma: experience from two academic centers. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):340–5. DOI: 10.1245/s10434-012-2545-6
5. Bartlett E.K., Meise C., Bansal N. et al. Sartorius transposition during inguinal lymphadenectomy for melanoma. *J Surg Res* 2013;184(1):209–15. DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.033
6. Tauber R., Schmid S., Horn T. et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2013;66(3):390–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.09.030
7. Sarnaik A.A., Puleo C.A., Zager J.S., Sondak V.K. Limiting the morbidity of inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Cancer Control* 2009;16(3):240–7. DOI: 10.1177/1073274809 01600306
8. Tobias-Machado M., Tavares A., Silva M.N.R. et al. Can video endoscopic inguinal lymphadenectomy achieve a lower morbidity than open lymph node dissection in penile cancer patients? *J Endourol* 2008;22(8):1687–91. DOI: 10.1089/end.2007.0386
9. Jakub J.W., Terando A.M., Sarnaik A. et al. Safety and feasibility of minimally invasive inguinal lymph node dissection in patients with melanoma (SAFE-MILND): report of a prospective multi-institutional trial. *Ann Surg* 2017;265:192–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000 001670
10. Grotz T.E., Huebner M., Pockaj B.A. et al. Limitations of lymph node ratio, evidence-based benchmarks, and the importance of a thorough lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(13):4370–7. DOI: 10.1245/s1043 4-013-3186-0
11. Rossi C.R., Mozzillo N., Maurichi A. et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph nodemetastasis. *Ann Oncol* 2014;25(1):240–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt510
12. Spillane A.J., Haydu L., McMillan W. et al. Quality assurance parameters and predictors of outcome for ilioinguinal and inguinal dissection in a contemporary melanoma patient population. *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2521–8. DOI: 10.1245/s10434-011-1755-7
13. Martin B.M., Etra J.W., Russell M.C. et al. Oncologic outcomes of patients undergoing videoendoscopic inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 2014;218(4):620–6. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.016
14. Li M., Wang S., Guo S., Zhang Z. Endoscopic groin lymphadenectomy with a thigh approach to gynecologic malignancies: a retrospective study with 5-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:325–30. DOI: 10.1097/IGC.0000000000 000348
15. Master V.A., Jafri S.M.A., Moses K.A. et al. Minimally invasive inguinal lymphadenectomy via endoscopic groin dissection: comprehensive assessment of immediate and long-term complications. *J Urol* 2012;188(4):1176–80. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.038
16. Pahwa H.S., Misra S., Kumar A. et al. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL) – a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:2–7. DOI: 10.1186/1477-7819-11-42

17. Sommariva A., Pasquali S., Cona C. et al. Videoscopic ilioinguinal lymphadenectomy for groin lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 2016;103(8):1026–31. DOI: 10.1002/bjs.10140
18. Nayak S.P., Pokharkar H., Gurawalia J. et al. Efficacy and safety of lateral approach-video endoscopic inguinal lymphadenectomy (L-VEIL) over open inguinal block dissection: a retrospective study. *Indian J Surg Oncol* 2019;10(3):555–62. DOI: 10.1007/s13193-019-00951-4
19. Kumar V., Sethia K.K. Prospective study comparing videoendoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int* 2017;119(4):530–4. DOI: 10.1111/bju.13660
20. Hu J., Li H., Cui Y. et al. Comparison of clinical feasibility and oncological outcomes between video endoscopic and open inguinal lymphadenectomy for penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15862. DOI: 10.1097/MD.00000000000015862
21. Kroon B.K., Horenblas S., Lont A.P. et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastasis. *J Urol* 2005;173(3):816–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000154565.37397.4d

Вклад авторов

Е.А. Метелькова: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи (40 %);
П.В. Нестеров: написание и оформление статьи, анализ полученных данных (20 %);
Э.В. Гурин: сбор и обработка материала (20 %);
А.В. Ухарский: сбор и обработка материала, оформление статьи (20 %).

Authors' contributions

E.A. Metelkova: research concept and design, article writing (40 %);
P.V. Nesterov: article writing and formatting, analysis of the received data (20 %);
E.V. Gurin: obtaining and analyzing the material (20 %);
A.V. Ukharskiy: obtaining and analyzing the material, article formatting (20 %).

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Метелькова / E.A. Metelkova: <https://orcid.org/0000-0003-3028-2494>
П.В. Нестеров / P.V. Nesterov: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>
Э.В. Гурин / E.V. Gurin: <https://orcid.org/0000-0002-9448-4768>
А.В. Ухарский / A.V. Ukharskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Regional Clinical Oncology Hospital.

Статья поступила: 30.05.2022. Принята к публикации: 02.02.2023.

Article submitted: 30.05.2022. Accepted for publication: 02.02.2023.

Программа раннего восстановления при хирургическом лечении больных с герминогенными опухолями яичка: опыт специализированного стационара

Э.М. Мамижев, М.В. Беркут, Д.И. Румянцева, Н.А. Щекутеев, Н.Ф. Кротов, А.М. Сигаев, Н.И. Подвигина, Д.В. Некрасов, А.К. Носов

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

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев mamijev@mail.ru

Введение. Операция после химиотерапии технически крайне сложна и должна выполняться только в специализированном центре. Послеоперационный период после таких хирургических вмешательств направлен не только на нивелирование осложнений, но и на раннюю активизацию и реабилитацию пациентов. Принципы хирургии fast track (быстрый путь), или ERAS (ускоренное восстановление после операции), значительно снижают частоту и степень осложнений после многих хирургических вмешательств. Однако результатов исследований, посвященных применению fast track при забрюшинных лимфаденэктомиях, до сих пор не представлено.

Цель исследования – определение влияния принципов программы раннего восстановления (fast track) на результаты лечения пациентов после забрюшинной лимфаденэктомии при герминогенной опухоли яичка.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 2 групп больных ($n = 93$), получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). В 1-й группе после забрюшинной лимфаденэктомии выполняли стандартное послеоперационное ведение пациентов, во 2-й – с применением элементов fast track. С момента внедрения в клиническую практику протокола ERAS (сентябрь 2017 г.) всех пациентов включали во 2-ю группу.

Результаты. Наличие и отсутствие предоперационной подготовки не повлияли на частоту развития интраоперационных осложнений ($p = 0,031$). Отмечены статистически значимые различия в длительности госпитализации между 1-й и 2-й группами – 15,3 и 11,9 сут ($p = 0,03$). При оценке болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале оценки боли (NRS) медиана уровня боли в 1-й группе была достоверно выше, чем во 2-й: $5 \pm 1,5$ и $3 \pm 1,7$ балла соответственно ($p = 0,04$), что говорит о более выраженном и менее контролируемом болевом синдроме в 1-й группе пациентов. Частота развития инфекционных осложнений в послеоперационной ране во 2-й группе составила 3 случая против 13 случаев в 1-й группе ($p = 0,009$). Частота формирования лимфореи во 2-й группе была достоверно ниже ($p = 0,003$), медиана длительности дренирования была выше в 1-й группе ($p < 0,05$). Во 2-й группе 70,6 % больных не нуждались в дренировании, что было важным фактором быстрой реабилитации.

Заключение. Применение принципов fast track у пациентов после забрюшинной лимфаденэктомии значительно снижает частоту послеоперационных осложнений и сроки реабилитации.

Ключевые слова: лимфаденэктомия, герминогенная опухоль, яичко, реабилитация

Для цитирования: Мамижев Э.М., Беркут М.В., Румянцева Д.И. и др. Программа раннего восстановления при хирургическом лечении больных с герминогенными опухолями яичка: опыт специализированного стационара. Онкоурология 2022;18(4):81–92. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92

Enhanced recovery program in surgical treatment of patients with germ cell tumors of the testicle: experience of a specialized hospital

E.M. Mamizhev, M.V. Berkut, D.I. Rumyantseva, N.A. Shchekuteev, N.F. Krotov, A.M. Sigaev, N.I. Podvigina, D.V. Nekrasov, A.K. Nosov

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

Contacts: El'dar Mukhamedovich Mamizhev mamijev@mail.ru

Background. Surgical treatment after chemotherapy is extremely difficult technically and should only be performed in a specialized medical center. The postoperative period after these surgical interventions is aimed not only at minimizing complications, but also at early mobilization and rehabilitation of patients. The principles of fast-track surgery, or ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) significantly reduce the incidence and degree of complications after various surgical interventions. However, the results of studies on the use of fast track in retroperitoneal lymphadenectomies have not yet been presented.

Aim. To determine the effect of enhanced recovery program on treatment outcomes in patients with germ cell tumors of the testicle after retroperitoneal lymphadenectomy.

Materials and methods. Retrospective analysis of 2 groups of patients ($n = 93$) treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg) was performed. In the 1st group of patients, standard postoperative care after retroperitoneal lymphadenectomy was performed; in the 2nd group, fast track elements were used. Since the introduction of the ERAS protocol into clinical practice (September 2017), all patients have been included in the 2nd group.

Results. The presence or absence of preoperative preparation did not affect the incidence of intraoperative complications ($p = 0.031$). There were significant differences in the duration of hospitalization between the 1st and 2nd groups – 15.3 and 11.9 days ($p = 0.03$), respectively. Assessment of the pain syndrome using the Numeric Rating Scale for Pain (NRS) showed that median pain level in the 1st group was significantly higher than in the 2nd group: 5 ± 1.5 and 3 ± 1.7 , respectively ($p = 0.04$), which indicates a more severe and less controlled pain syndrome in the 1st group of patients. The rate of infectious complications in the postoperative wound in the 2nd group was 3 cases *versus* 13 in the 1st group ($p = 0.009$). The rate of lymphorrhea in 2nd group was significantly lower ($p = 0.003$), median drainage duration was higher in 1st group ($p < 0.05$). In the 2nd group, 70.6 % of patients did not require drainage, which was an important factor in rapid rehabilitation.

Conclusion. The use of fast-track principles in patients after retroperitoneal lymphadenectomy significantly reduces the incidence of postoperative complications and rehabilitation time.

Keywords: lymphadenectomy, germ cell tumor, testis, rehabilitation

For citation: Mamizhev E.M., Berkut M.V., Romyantseva D.I. et al. Enhanced recovery program in surgical treatment of patients with germ cell tumors of the testicle: experience of a specialized hospital. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):81–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-81-92

Введение

Стандартом лечения диссеминированных герминогенных опухолей яичка после удаления первичной опухоли (орхфуникулэктомии) является проведение индукционной химиотерапии, основанной на цисплатине, способствующей достижению полного эффекта у 70–80 % больных. В 20–30 % случаев после индукции сохраняются резидуальные опухолевые массы, как правило локализующиеся в забрюшинном пространстве. Всем пациентам, имеющим рентгенологически определяемые ретроперитонеальные метастазы на фоне отрицательных значений опухолевых маркеров, рекомендовано проведение забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) [1]. Операция после химиотерапии технически крайне сложна и должна выполняться только в специализированном центре. В большинстве случаев ЗЛАЭ после химиотерапии имеется прорастание опухоли в соседние органы и ткани (например, почки, поясничные мышцы или крупные сосуды) с последующей реконструкцией (протезирование полых вен или аорты) [2, 3]. Послеоперационный период после данных оперативных вмешательств направлен не только на нивелирование осложнений, но и на раннюю активизацию и реабили-

литацию пациентов. Результаты крупных рандомизированных исследований, проведенных в последние 3 десятилетия, продемонстрировали, что принципы хирургии fast track (быстрый путь), или ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), ускоренное восстановление после операции, значительно снижают частоту и степень осложнений после многих хирургических вмешательств [4]. Однако результатов исследований, посвященных применению fast track при ЗЛАЭ, до сих пор не представлено.

Цель исследования — дополнить сведения касательно ERAS в онкоурологии путем определения влияния принципов программы раннего восстановления на результаты лечения пациентов после ЗЛАЭ при герминогенной опухоли яичка.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 2 групп больных ($n = 93$), получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Во всех случаях пациентам проводили орхфуникулэктомию, индукционную химиотерапию. Пациенты имели гистологически подтвержденную герминогенную опухоль яичка (семинома — 23, несеминома — 70).

В 1-ю группу вошли 42 (45,2 %) пациента, которым выполняли стандартное послеоперационное ведение после открытой ЗЛАЭ, во 2-ю — 51 (54,8 %) пациент, прооперированный в том же объеме с применением элементов fast track.

Разделение пациентов на группы с проведением мероприятий fast track и без них основывалось на хронологическом принципе. Из-за редкости и характера течения герминогенных опухолей при анализе интра- и послеоперационных осложнений учитывались пациенты с комбинированными операциями на органах желудочно-кишечного тракта, в том числе случаи, потребовавшие сосудистого протезирования. С момента внедрения в клиническую практику протокола ERAS (сентябрь 2017 г.) всех пациентов включали во 2-ю группу (табл. 1).

Стандартное ведение пациентов (1-я группа). При стандартном ведении пациентов не информировали о реабилитационных мероприятиях в периоперационном периоде. Им выполняли очистительную клизму 2 раза (вечером и утром перед операцией), за 12 ч прекращался прием твердой пищи и за 6 ч — потребление жидкости. Бритье операционного поля с обработкой кожи местными антисептиками проводили вечером накануне операции. За 30 мин до операции осуществляли премедикацию раствором: 2 мл тримеперидина 2 %,

1 мл дифенгидрамина 1 % и 0,5 мл атропина 1 %. ЗЛАЭ выполняли открытым лапаротомным доступом по типу «шеvron» под комбинированной анестезией и экстубацией в палате интенсивной терапии.

Больные оставались в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях постельного режима в течение 16–18 ч после операции. В это время они не получали твердой пищи, пероральный прием жидкости составлял 200–300 мл. Объем инфузионной терапии кристаллоидными растворами в первые 2 сут составлял в среднем 1000 мл. Обезболивание выполняли опиоидным анальгетиком трамадол 0,5 % (2 мл) по требованию до 3–4 раз в сутки с последующим переходом на инъекционные нестероидные противовоспалительные препараты. Активизацию в пределах палаты на 2-е сутки после хирургического вмешательства осуществляли с применением послеоперационного бандажа. Рану закрывали одиночными хирургическими швами и асептической наклейкой. Устанавливали дренаж в ложе удаленных опухолевых масс. В послеоперационном периоде пациентам разрешали прием пищи со 2–3-х суток с последующим расширением стола и переводом на обычный стол после появления стула.

Fast track (2-я группа). Во 2-й группе применяли все основные компоненты fast track. Перед операцией с пациентом проводили беседу, в ходе которой ему

Таблица 1. Используемые элементы с применением программы ускоренного восстановления после операции и без нее

Table 1. Applied elements with the enhanced recovery program and without it

Период Period	1-я группа (n = 42) 1 st group (n = 42)	2-я группа (n = 51) 2 nd group (n = 51)
Предоперационный Preoperative	Подготовка кишечника Режим питания Bowel preparation Feeding regimen	Парентеральное введение жидкости (карбогидратные растворы) Parenteral administration of fluids (carbohydrate solutions)
Интраоперационный Intraoperative	Дренирование операционной раны Назогастральная интубация Использование дренажей Wound draining Nasogastric intubation Use of drains	Внутрикожное ушивание раны Использование фибринового клея Отсутствие послеоперационных дренажей Intradermal wound suture Use of fibrin glue Absence of postoperative drains
Послеоперационный Postoperative	Наркотические анальгетики Инфузионная терапия Перевод из отделения реанимации и интенсивной терапии через 12–24 ч после операции Opioid analgesics Infusion therapy Transfer from the intensive care unit 12–24 hours after surgery	Эпидуральная анестезия Питие, энтеральное питание, активизация пациента в 0-е сутки после операции Пероральные нестероидные противовоспалительные препараты Перевод из отделения реанимации и интенсивной терапии через 2–3 ч после операции Консультация диетолога Жвачка Epidural anesthesia Drinks, enteral feeding, patient mobilization on day 0 after surgery Perioral non-steroid anti-inflammatory drugs Transfer from the intensive care unit 2–3 hours after surgery Consultation with a dietician Gum

объясняли принципы и организационные шаги ранней реабилитации в условиях стационара. Подготовку кишечника не выполняли, прием твердой пищи ограничивался за 6 ч до хирургического вмешательства, за 2 ч до операции пациент выпивал 200 мл 10 % раствора глюкозы. Бритье операционного поля с обработкой кожи антисептиками осуществляли в предоперационной, проводили только периоперационную антибактериальную профилактику. Премедикацию в отделении не выполняли, а для анестезии использовали опиоидные анальгетики. Операционный доступ не отличался от такового в 1-й группе.

Раннее пробуждение и экстубацию с переводом на самостоятельное дыхание выполняли на операционном столе. Окончательное пробуждение осуществляли в палате интенсивной терапии в течение 2–3 ч с последующим переводом в профильное отделение, где сразу начиналась ранняя активизация больного. Пациент садился в кровати и вставал в присутствии лечащего врача, последующий режим был без ограничений. В первые часы с момента перевода пациента в палату проводили дыхательную гимнастику с тренажером, обеспечивающим нагрузку на вдохе, в режиме 5–6 вдохов каждый час, при этом пациент должен был поднимать не менее 2 шариков тренажера.

Благодаря адекватному обезболиванию послеоперационный бандаж не использовали. Всем больным 2-й группы выполняли эпидуральное введение нарпина 0,2 % с титрованием скорости введения 2–5 мл/ч, длительностью до 3 сут, дополнительно назначали пероральный прием нестероидных противовоспалительных средств. При завершении наркоза пациент получал 1000 мг (100 мл) парацетамола внутривенно, эту же инфузию повторяли через час. При поступлении в профильное отделение больному назначали перорально нестероидные противовоспалительные препараты (декскетопрофен) 3 раза в сутки и препараты на основе парацетамола до 4 раз в сутки. Подобная комбинация парацетамола и ингибиторов циклооксигеназы 2 обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем каждый препарат в отдельности.

Болевой синдром оценивали по визуальной аналоговой шкале (числовой рейтинговой шкале оценки боли, Numeric Rating Scale for Pain (NRS)) с числовой интерпретацией от 0 до 10: 0 – боль отсутствует, 5 – умеренная боль, 10 – сильнейшая боль, какую можно только представить. При оценке >4 терапию дополняли парацетамолом внутривенно или при нивелирующемся болевом синдроме – опиоидным анальгетиком. Также применяли Лидскую шкалу оценки нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale, S-LANSS) [4].

По интраоперационным решениям не выполняли дренирование операционной раны и рану ушивали внутрикожно с герметизацией фибриновым клеем

DermaBond. Соответственно, изменялся уход за такими больными в послеоперационном периоде: им не требовались перевязки в стационаре и амбулатории после выписки.

Парентеральное введение жидкости ограничивалось и проводилось строго по показаниям (пациенты начинали пить в день операции). Энтеральное питание больных начиналось в день операции (жидкая пища). Жвачка применялась с 1-го дня после операции.

На догоспитальном этапе проводили оценку трофологического статуса пациента по соматометрическим, клиническим, функциональным и лабораторным критериям. Пациенту давали рекомендации по питанию и физической нагрузке, при необходимости назначали дополнительную нутриционную поддержку сбалансированными питательными смесями.

На госпитальном этапе в пери- и послеоперационном периодах проводили динамическую оценку трофологического статуса. Осуществляли анализ имеющихся нутриционных потерь и при необходимости назначали нутриционную поддержку.

Основная задача нутриционной поддержки после оперативного вмешательства – обеспечение относительно устойчивого трофического гомеостаза в целях оптимизации структурно-функциональных и метаболических процессов и его адаптационных резервов. В условиях, когда естественное питание неспособно компенсировать нутриционные потери, обеспечение всеми необходимыми питательными веществами осуществляется с помощью специальных методов и искусственно созданных питательных смесей различной направленности. Используют метод сипинга – пероральное потребление искусственно созданных питательных смесей в жидком виде (частичный как дополнение к основному рациону или полный – потребление одних питательных смесей).

Основными принципами нутриционной поддержки являются:

- своевременность назначения;
- адекватность проведения. Субстратное обеспечение пациентов осуществляется в соответствии с фактическими их потребностями и с учетом реальной возможности усвоения организмом поступающих нутриентов. В послеоперационном периоде достижение необходимого объема субстратного обеспечения пациентов осуществляется постепенно при должном клиническом и лабораторном мониторинге в целях динамической оценки текущего метаболического ответа организма по ассимиляции вводимых питательных веществ;
- оптимальность сроков проведения. Активная нутриционная поддержка проводится до полного купирования явлений гиперметаболизма – гиперкатаболизма, стабилизации основных показателей трофологического статуса и восстановления воз-

возможности оптимального естественного лечебного питания пациента.

При нутриционной поддержке в отделении используют следующий алгоритм:

- диагностика нарушений питания пациента;
- выбор оптимального доступа и метода введения питательных субстратов;
- определение потребности пациента в питательных веществах с учетом трофологического статуса и дренажных потерь;
- выбор необходимых питательных смесей;
- формирование суточного рациона искусственного лечебного питания пациента с оформлением соответствующей схемы в истории болезни;
- назначение и проведение необходимого мониторинга за качеством и эффективностью проводимой нутриционной поддержки;
- профилактика и лечение возможных осложнений нутриционной поддержки [5].

Качественные данные были описаны с помощью частот и процентов. Сравнение групп по качеству осуществляли методом таблиц сопряженности с использованием χ^2 -критерия и точных критериев Фишера в случае малого числа наблюдений. Все показатели были проверены на нормальность распределения

с помощью критериев Шапиро–Уилка. Сравнение групп для нормально распределенных данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в случае распределения, отличного от нормального, — непараметрических критериев Манна–Уитни.

Результаты

Группы больных были сопоставимы по демографическим показателям. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $38,2 \pm 8,1$ года, 2-й — $37,3 \pm 9,9$ года ($p = 0,68$). Индекс массы тела больных 1-й группы — $31,4 \pm 4,7$ кг/м², 2-й — $30,8 \pm 4,3$ кг/м² ($p = 0,45$). Предоперационная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Периоперационные показатели представлены в табл. 3. Наличие и отсутствие предоперационной подготовки не повлияли на частоту развития интраоперационных осложнений ($p = 0,031$). Средний объем интраоперационной кровопотери в 1-й группе составил 558,2 мл, во 2-й — 561,7 мл. Выполнение гемотрансфузии в 1-й группе потребовалось 7 пациентам, во 2-й — 5 больным.

При оценке послеоперационных показателей отмечены статистически значимые различия между

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 42) 1 st group (n = 42)	2-я группа (n = 51) 2 nd group (n = 51)	p
Стадия T, n: T stage, n:			
cT1	19	21	0,10
cT2	14	19	0,04
cT3–4	9	11	0,74
Стадия N, n: N stage, n:			
cN1	7	5	0,96
cN2	14	18	0,52
cN3	21	28	0,85
Группа прогноза (по IGCCCG), n: Prognosis group (per IGCCCG), n:			
благоприятный good	12	14	0,41
промежуточный intermediate	13	21	0,58
неблагоприятный poor	17	16	0,85
Средняя концентрация общего белка до операции (диапазон), г/л Mean total protein level prior to surgery (range), g/l	73 (57–86)	71 (54–83)	0,63

Примечание. IGCCCG — Международная коллаборативная группа по изучению герминогенных опухолей.

Note. IGCCCG — International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

1-й и 2-й группами в длительности госпитализации — 15,3 и 11,9 сут ($p = 0,03$). Послеоперационные осложнения представлены в табл. 4. Среди 30-дневных послеоперационных осложнений в обеих группах преобладали осложнения I—III степеней: отек половых органов, раневая инфекция, асцит и лимфокисты. Осложнения, потребовавшие инвазивных вмешательств, составили менее 13,7 % в обеих группах. Пункцию, дренирование брюшной полости в связи с напряженным асцитом выполнили 9 (21,4 %) пациентам 1-й группы и 5 (9,8 %) пациентам 2-й группы.

На 1-е сутки после оперативного вмешательства у больных 1-й группы болевой синдром носил более выраженный характер и требовал применения значительной дозы обезболивания, в том числе опиоидных анальгетиков (трамадол) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (метамизол натрия, кеторолак, диклофенак натрия). Только 16 (38,1 %) пациентов этой группы не получали наркотические анальгетики в 1-е сутки после операции. Во 2-й группе интенсивность боли была ниже и требовала достаточной анальгезии пероральными анальгетиками (на основе

Таблица 3. Периоперационные показатели

Table 3. Perioperative characteristics

Показатель Characteristic	1-я группа ($n = 42$) 1 st group ($n = 42$)	2-я группа ($n = 51$) 2 nd group ($n = 51$)	p
Средняя длительность операции (диапазон), мин Mean operative time (range), min	273 (150–380)	265 (140–370)	0,74
Частота гемотрансфузии, n (%) Blood transfusion frequency, n (%)	7 (16,7)	5 (9,8)	0,57
Резекция нижней полой вены, n : Inferior vena cava resection, n :			
краевая marginal	9	19	0,92
краевая, тромбэктомия marginal, thrombectomy	5	4	0,78
циркулярная circular	2	7	0,85
циркулярная с протезированием circular with prosthesis	1	3	0,99
циркулярная с протезированием circular with prosthesis	1	5	0,99
Резекция аорты, n : Aorta resection, n :			
краевая marginal	2	1	0,83
краевая marginal	1	1	0,99
циркулярная с протезированием circular with prosthesis	1	0	0,70
Нефрэктомия, n Nephrectomy, n	7	4	0,021
Гепатопанкреатодуоденальная резекция, n Hepatopancreatoduodenectomy, n	0	1	0,70
Резекция двенадцатиперстной кишки, n Duodenectomy, n	1	3	0,68
Ушивание двенадцатиперстной кишки, n Duodenal closure, n	1	1	0,99
Гемиколэктомия, n Hemicolecotomy, n	1	1	0,99
Степень кровопотери, n : Blood loss volume, n :			
I (<200 мл) I (<200 ml)	27	26	
II (200–500 мл) II (200–500 ml)	8	17	
III (500–1000 мл) III (500–1000 ml)	5	5	
IV (>1000 мл) IV (>1000 ml)	2	3	

Таблица 4. Послеоперационные показатели

Table 4. Postoperative characteristics

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 42) 1 st group (n = 42)	2-я группа (n = 51) 2 nd group (n = 51)	p
Длительность госпитализации, сут Hospitalization time, days	15,3	11,9	0,03
Послеоперационный илеус, n (%) Postoperative ileus, n (%)	13 (30,9)	5 (9,8)	0,009
Острое повреждение почек, n: Acute kidney injury, n:			
0-е сутки day 0	0	0	
1-е сутки day 1	2	9	0,026
2-е сутки day 2	1	7	0,02
Длительность пареза кишечника, сут Intestinal paresis duration, days	12	3	0,001
Инфекция послеоперационной раны, n Postoperative wound infection, n	13	3	0,009
Частота повторного поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, n Frequency of repeat admission into the intensive care unit, n	9	7	0,86
Частота повторных операций, n (%) Frequency of repeat surgeries, n (%)	9 (21,4)	8 (15,4)	0,56
Средняя длительность дренирования, сут Mean drainage duration, days	12,1 (1–23)	5,6 (0–14)	0,01
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%) Pulmonary artery thromboembolism, n (%)	9 (21,4)	4 (7,8)	0,04

парацетамола 4 раза в сутки по 1 таблетке и декскетопрофен 3 раза в сутки по 1 таблетке). Среди пациентов этой группы только в 17,6 % случаев потребовалось дополнительное обезболивание наркотическими анальгетиками в 1-е сутки без продолжения в последующем периоде. При оценке болевого синдрома по шкале NRS медиана уровня боли в 1-й группе была достоверно выше, чем во 2-й: $5 \pm 1,5$ и $3 \pm 1,7$ балла соответственно ($p = 0,04$), что говорит о более выраженном и менее контролируемом болевом синдроме в 1-й группе пациентов.

В период с 1-х по 7-е сутки средний балл по шкале S-LANSS во всех исследуемых группах не превышал 3,6. Это подтверждает, что нейропатический компонент формирования болевого синдрома отсутствовал в обеих группах весь острый период после хирургического вмешательства. На 3-и сутки после операции, несмотря на значимое снижение интенсивности боли, выраженность этого синдрома в 1-й группе оставалась достоверно выше ($p = 0,04$). К 7-м суткам интенсивность боли снизилась и сравнялась в обеих группах — 3,6 и 3,3 балла ($p = 0,29$). Боль продолжала носить ноци-

цептивный характер (средний балл по шкале S-LANSS < 12 во всех группах) (табл. 5).

Дополнительными факторами, влияющими на интенсивность болевого синдрома, были ранний профилактический системный характер приема пероральных анальгетиков, информирование до операции, ранняя активизация пациента и отказ от наркотических анальгетиков в пользу мультимодальной анальгезии. У больных с неосложненным течением послеоперационного периода в ранние сроки после операции основными причинами развития боли стали денервация парасимпатической нервной системы и повреждение мягких тканей передней брюшной стенки. С учетом ноцицептивного характера развивающегося болевого синдрома комбинация парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов является патогенетически обоснованной и чаще всего достаточной. При этом ранний профилактический системный характер приема пероральных анальгетиков более эффективен, чем применение опиоидных или других парентеральных анальгетиков по требованию.

Таблица 5. Оценка болевого синдрома на ранних сроках послеоперационного периода, средний балл $\pm \delta$

Table 5. Pain syndrome evaluation in the early postoperative period, mean score $\pm \delta$

Период после операции Time after surgery	Шкала боли Pain scale	1-я группа (n = 42) 1 st group (n = 42)	2-я группа (n = 51) 2 nd group (n = 51)	p
1-е сутки Day 1	NRS S-LANSS	5 $\pm$ 1,5 5,2 $\pm$ 2,1	3 $\pm$ 1,7 3,3 $\pm$ 1,9	0,04 0,88
3-и сутки Day 3	NRS S-LANSS	4,3 $\pm$ 1,6 5,1 $\pm$ 1,4	2,6 $\pm$ 1,5 3,2 $\pm$ 1,6	0,04 0,76
7-е сутки Day 7	NRS S-LANSS	2,6 $\pm$ 1,4 3,6 $\pm$ 1,5	1,3 $\pm$ 1,1 3,3 $\pm$ 0,9	0,46 0,29

Примечание. NRS — числовая рейтинговая шкала оценки боли; S-LANSS — Лидская шкала оценки нейропатической боли.
 Note. NRS — Numeric Rating Scale for Pain; S-LANSS — Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale.

При оценке послеоперационных осложнений в 1-й группе у 13 (30,9 %) пациентов выявлены функциональные расстройства кишечника, потребовавшие полного спектра стимуляции (неостигмина метилсульфат, раствор магнезии 25 % (внутрь), очистительные клизмы) и разрешившиеся на 4–5-е сутки.

Несмотря на то что в обеих группах проводили медикаментозную профилактику тромбоэмболии (над-ропарин кальция 0,3 мл 1 раз в сутки), клинические формы тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, подтвержденные данными компьютерной томографии, развились у 9 (21,4 %) пациентов 1-й группы и у 4 (7,8 %) пациентов 2-й группы.

Выраженно различалась частота развития инфекционных осложнений в послеоперационной ране (см. табл. 4). Во 2-й группе осложнения встречались значимо реже. Число койко-дней было достоверно ниже во 2-й группе, чем в 1-й, — 15,3 $\pm$ 6,9 и 11,9 $\pm$ 5,5 сут соответственно; различия статистически значимы ($p = 0,03$).

Во 2-й группе дренирование послеоперационной раны не проводилось, но пациенты находились под динамическим наблюдением: в 1-е и 3-е сутки выполняли ультразвуковое исследование для оценки наличия свободной жидкости.

При отсутствии признаков напряженного асцита пациента выписывали из стационара. При нарушении функции желудочно-кишечного тракта, наличии напряженного асцита брюшную полость дренировали перкутанно под ультразвуковым контролем по наименее короткому пути от поверхности кожи, дренаж оставался до 2–3 нед с последующим постепенным его извлечением. Во 2-й группе число больных с напряженным асцитом, которым потребовалось дренирование, составило 15 (29,4 %), медиана времени дренирования у этих пациентов — 5,6 сут. В 1-й группе дренирование осуществляли рутинно в конце операции

через контрапертуру, медиана времени дренирования — 12,1 сут. Таким образом, частота формирования лимфорей во 2-й группе была ниже, различия статистически значимы ($p = 0,003$); медиана длительности дренирования была выше в 1-й группе, различия в группах также статистически значимы ($p < 0,05$). Во 2-й группе 70,6 % больных не нуждались в дренировании, что было важным фактором быстрой реабилитации.

Обсуждение

Послеоперационные осложнения являются одним из значимых факторов в оценке оказания медицинской помощи пациентам. Несмотря на развитие анестезиологического пособия и малоинвазивных технологий хирургических вмешательств, стрессовая реакция, вызванная оперативным лечением, продолжает являться одним из ключевых факторов возникновения послеоперационных осложнений и смертности. Резидуальная опухоль забрюшинного пространства при герминогенных опухолях яичка отличается частым вовлечением в конгломерат крупных сосудов и внутренних органов с нередким прорастанием стенок указанных структур [2, 3], что требует особого внимания в послеоперационном периоде и разработки алгоритма ведения таких пациентов.

В целях нивелирования патофизиологических процессов данного состояния была предложена концепция раннего восстановления пациентов. Программа ускоренного восстановления после операции (ERAS), или fast track, является многокомпонентным мультидисциплинарным подходом, направленным на стандартизацию и улучшение периоперационного ведения пациентов [6]. Иницилирующим стимулом пересмотра традиционной практики ведения хирургических пациентов стали экспансия доказательной медицины и развитие малоинвазивной хирургии. Впервые программа ускоренного восстановления продемонстри-

рвала свою эффективность в когорте пациентов с колоректальным раком в датском исследовании L. Bardram и соавт., выполнивших лапароскопическую резекцию ободочной кишки в комбинации с высокой эпидуральной анестезией, ранним пероральным питанием и активизацией пациента [7]. В последующем результаты крупных рандомизированных исследований позволили доказать свою клиническую значимость в виде сокращения сроков госпитализации и частоты развития послеоперационных осложнений, а также экономическую эффективность при хирургическом лечении ряда заболеваний [8, 9].

Однако необходимо помнить, что короткий послеоперационный период в условиях стационара в ряде случаев может привести к увеличению частоты повторных госпитализаций [10].

На сегодняшний день сформулировано 22 основных принципа хирургии fast track, радикально изменивших взгляд хирурга на профилактику инфекционных и тромботических осложнений, персонифицированный подбор анестезии и хирургического доступа, мультимодальный контроль боли, а также раннее пероральное питание и активизацию пациента [11–16]. Стоит отметить, что мероприятия fast track доказали свою эффективность в когорте пациентов абдоминальной хирургии, это стало стимулом развития междисциплинарных стандартов по протоколам ERAS.

В ряде работ получены достоверные данные о необходимости применения принципов ERAS в целях уменьшения сроков госпитализации, стоимости терапии и частоты возникновения послеоперационных осложнений среди пациентов урологического профиля [17]. В онкоурологии имеющиеся работы в основном отражают результаты раннего восстановления после выполнения радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря [18]. Также на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова нами проводились исследования, посвященные изучению влияния мероприятий fast track при радикальном хирургическом лечении пациентов с раком предстательной железы и при органосохраняющем лечении рака почки [4, 19].

При герминогенных опухолях яичка ЗЛАЭ является одним из сложных оперативных вмешательств не только своими интраоперационными показателями, но и возможными осложнениями в ранний и поздний послеоперационные периоды. Создание мультидисциплинарной команды в составе анестезиологов, хирургов, реабилитологов, диетологов направлено на снижение показателей послеоперационных осложнений. По данным литературы, у пациентов группы умеренного и плохого прогноза с резидуальными очагами >5 см вероятность вмешательства на сосудах достигает 20 % [20]. Таких пациентов необходимо направлять в специализированные центры с возможностью

проведения междисциплинарных вмешательств (резекции печени, пластики сосудов, операций на позвоночнике, торакальные операции). В Великобритании даже при централизации лечения медиана числа ЗЛАЭ, выполняемых одним хирургом в год, составляет 6 [21]. В таких центрах значительно ниже показатели периоперационной смертности — 0,8 % против 6 % [22]. У пациентов, прооперированных хирургом, специализирующимся на данных вмешательствах, риск местного рецидива снижается с 16 до 3 % при более высокой частоте радикального удаления опухоли [23]. Поэтому ЗЛАЭ представляет собой серьезное оперативное вмешательство с высоким риском развития осложнений.

Одними из главных задач лечащего врача данной когорты пациентов являются снижение рисков и быть готовым справиться с развившимися осложнениями как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде.

По данным литературы, частота осложнений в послеоперационном периоде колеблется от 3,7 до 32 % [24–27]. Наиболее частым послеоперационным осложнением является послеоперационный илеус (0,5–21 %) [25, 26]. Полученные в нашей работе результаты подтверждают данные ранее проведенных клинических исследований. Высокая частота развития этого осложнения обусловлена такими факторами риска, как высокий индекс массы тела, длительность оперативного вмешательства и использование общей анестезии [28]. Тем не менее в нашей работе достоверно показано, что в группе раннего восстановления частота илеуса меньше, чем в группе стандартного ведения пациентов. Кроме этого, текущее понимание патофизиологических процессов послеоперационного илеуса основано на исследованиях с лабораторными мышами, ни резекция кишки, ни формирование анастомозов не были включены в данные исследования.

Стрессовая реакция, вызванная хирургическим вмешательством, приводит к подавлению моторики желудочно-кишечного тракта через адренергические рецепторы. Далее длительное раздражение ноцицептивных рецепторов приводит к активации дополнительных нервных путей к ядрам гипоталамуса и моста головного мозга, что ведет к большему угнетению моторики. Активация данных путей механическими раздражителями прекращается после ушивания операционной раны, и электрическая активность восстанавливается в течение 3–6 ч, но затем вторично угнетается на период от 6 до 72 ч [29]. К настоящему времени вторичное угнетение моторики, возможно, является результатом иммуноопосредованных событий, возникающих вследствие инфильтрации мышечного слоя кишки моноцитами и нейтрофилами. Инфильтрация воспалительных клеток с высвобождением провоспалительных хемокинов, цитокинов и других провоспалительных компонентов

сопровождается снижением экспрессии ChAT и nNOS, участвующих в перистальтике гладкой мускулатуры кишки. Однако необходимы дальнейшие исследования в целях подтверждения данной гипотезы [30].

Частота развития лимфореи и хилезного асцита составляет 2–7 % [31]. В когорте пациентов настоящего исследования хилезный асцит не наблюдался, однако частота встречаемости лимфореи была значительно выше в сравнении с данными зарубежных исследований.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) в когорте пациентов урологического профиля развиваются с частотой 0,2–7,8 %, а тромбоэмболия легочной артерии – 0,2–7 % [32]. В когорте пациентов, подвергшихся ЗЛАЭ, ВТЭО встречаются с частотой менее 1 % [27]. Несмотря на достаточно низкую встречаемость данные осложнения по-прежнему остаются наиболее предотвратимыми формами госпитальной летальности. Стоит отметить, что риск ВТЭО сохраняется в течение нескольких недель у онкологических пациентов с абдоминальной или урологической локализацией. Так, в исследовании A.V. Bustos Merlo и соавт. ВТЭО наблюдались в 54 % случаев после выписки из стационара [33]. Результаты исследований M.C. Vedovati и соавт. и S. Felder и соавт. демонстрируют необходимость продления сроков введения низкомолекулярных гепаринов в течение 30 дней после дня оперативного вмешательства у пациентов, перенесших открытую или лапароскопическую операцию на органах брюшной полости или малого таза [34, 35]. Необходимо найти сбалансированное решение между такими переменными, как факторы риска развития ВТЭО, риск геморрагических осложнений, а также периоперационная заболеваемость и смертность, в каждом индивидуальном клиническом случае и сохранять настороженность в послеоперационном периоде у пациентов с десатурацией и респираторными симптомами.

Несмотря на то что частота послеоперационных осложнений по-прежнему остается основным суррогатным маркером качества оказания хирургической помощи [36], прямую причинно-следственную взаимосвязь между оперативным лечением и осложнением иногда трудно оценить. По данным исследований, частота развития инфекций в области хирургического вмешательства у пациентов урологического профиля составляет 6–14 % [37]. Это считается одним из основных обоснованных факторов проведения антимикробной профилактики, вторичной целью которой является рациональное использование антимикробных средств.

Заключение

После ЗЛАЭ ведение пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы привело к уменьшению длительности дренирования, выраженности болевого синдрома, частоты развития послеоперационных осложнений и периода госпитализации. Стоит отметить небольшую выборку пациентов и ретроспективный характер данной работы, что требует проведения дальнейших проспективных многоцентровых исследований касательно внедрения принципов раннего восстановления пациентов. Несмотря на это, в данном исследовании продемонстрирована актуальность применения принципов fast track у пациентов после ЗЛАЭ. На сегодняшний день ключевой хирургической конечной точкой является не скорость, а качество восстановления пациента, которого можно достичь только при участии мультидисциплинарной команды, осуществляющей персонифицированное ведение каждого пациента, мультимодальный подход к решению вопросов, способных увеличить продолжительность пребывания в стационаре, а также клиническое применение принципов раннего восстановления на основе статистически значимых результатов исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М. и др. Забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии при диссеминированных несеминозных герминогенных опухолях яичка. Онкоурология 2010;6(1):52–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-52-58
Matveev V.B., Figurin K.M., Volkova M.I. et al. Retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy in metastatic testicular non-seminoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2010;6(1):52–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-52-58
2. Beck S.D., Foster R.S., Bihle R. et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? Cancer 2007;110(6):1235–40. DOI: 10.1002/cncr.22898
3. Busch J., Magheli A., Erber B. et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer--a single center analysis. BMC Urol;12:15. DOI: 10.1186/1471-2490-12-15
4. Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А. и др. Fast track при резекции почки. Онкоурология 2019;15(3):47–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55
Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A. et al. Fast track for partial nephrectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55
5. Луфт В.М. Руководство по клиническому питанию. СПб.: Арт-Экспресс, 2016. С. 103–105.
Luft V.M. Clinical Nutrition Guide. Saint Petersburg: Art-Express, 2016. Pp. 103–105. (In Russ.).
6. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 2002;183(6):630–41. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00866-8

7. Bardram L., Funch-Jensen P., Jensen P. et al. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995;345(8952):763–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90643-6
8. Zhuang C.L., Ye X.Z., Zhang X.D. et al. Enhanced recovery after surgery programs *versus* traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):667–78. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182812842
9. ERAS Compliance Group. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg* 2015;261(6):1153–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001029
10. Andersen J., Hjort-Jakobsen D., Christiansen P.S., Kehlet H. Readmission rates after a planned hospital stay of 2 *versus* 3 days in fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2007;94(7):890–3. DOI: 10.1002/bjs.5669
11. Wille-Jørgensen P., Rasmussen M.S., Andersen B.R., Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001217. DOI: 10.1002/14651858.CD001217
12. Song F., Glenny A.M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998;85(9):1232–41. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00883.x
13. Carlisle J.B., Stevenson C.A. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(3):CD004125. DOI: 10.1002/14651858.CD004125.pub2
14. Tjandra J.J., Chan M.K.Y. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006;8(5):375–88. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00974.x
15. Rigg J.R., Jamrozik K., Myles P.S. et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9314):1276–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08266-1
16. Brandstrup B., Tonnesen H., Beier-Holgersen R. et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238(5):641–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23
17. Azhar R.A., Bochner B., Catto J. et al. Enhanced recovery after urological surgery: a contemporary systematic review of outcomes, key elements, and research needs. *Eur Urol* 2016;70(1):176–87. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.051
18. Cerantola Y., Valerio M., Persson B. et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr* 2013;32(6):879–87. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.014
19. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Петров С.Б. Программа раннего восстановления при радикальном хирургическом лечении больных раком предстательной железы: опыт специализированного стационара. *Онкоурология* 2016;12(4):60–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-60-69
20. Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V., Petrov S.B. Early recovery program in the radical surgical treatment of patients with prostate cancer: experience of the specialized hospital. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):60–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-60-69
21. Arai Y., Kaiho Y., Yamada S. et al. Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ-cell tumor: surgical and oncological outcomes. *Int Urol Nephrol* 2012;44(5):1389–95. DOI: 10.1007/s11255-012-0195-z
22. Nicolai N., Cattaneo F., BIASONI D. et al. Laparoscopic postchemotherapy retroperitoneal lymph-node dissection can be a standard option in defined nonseminomatous germ cell tumor patients. *J Endourol* 2016;30(10):1112–9. DOI: 10.1089/end.2016.0458
23. Looijenga L.H., Gillis A.J., Stoop H. et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 2007;30(4):304–14; discussion 314–5. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00765.x
24. Jørgensen N., Rajpert-De Meyts E., Main K.M., Skakkebaek N.E. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl* 2010;33(2):298–303. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.01050.x
25. Heidenreich A., Pfister D., Witthuhn R. et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55(1):217–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.027
26. Cary C., Masterson T.A., Bihle R., Foster R.S. Contemporary trends in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: Additional procedures and perioperative complications. *Urol Oncol* 2015;33(9):389.e15–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.07.013
27. Djaladat H., Nichols C., Daneshmand S. Adjuvant surgery in testicular cancer patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2388–93. DOI: 10.1245/s10434-012-2284-8
28. Subramanian V.S., Nguyen C.T., Stephenson A.J., Klein E.A. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol* 2010;28(5):504–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.10.026
29. Nazzari S., Bandini M., Preisser F. et al. Postoperative paralytic ileus after major oncological procedures in the enhanced recovery after surgery era: A population based analysis. *Surg Oncol* 2019;28:201–7. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.01.011
30. Farro G., Gomez-Pinilla P.J., Di Giovangiulio M. et al. Smooth muscle and neural dysfunction contribute to different phases of murine postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(6):934–47. DOI: 10.1111/nmo.12796
31. Venara A., Neunlist M., Slim K. et al. Postoperative ileus: pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg* 2016;153(6):439–46. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2016.08.010
32. Evans J.G., Spiess P.E., Kamat A.M. et al. Chylous ascites after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: review of the M.D. Anderson experience. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1463–7. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.016
33. Saluja M., Gilling P. Venous thromboembolism prophylaxis in urology: A review. *Int J Urol* 2017;24(8):589–93. DOI: 10.1111/iju.13399
34. Bustos Merlo A.B., Arcelus Martínez J.I., Turiño Luque J.D. et al. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry. *Cir Esp* 2017;95(6):328–34. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.05.006
35. Vedovati M.C., Becattini C., Rondelli F. et al. A randomized study on 1-week *versus* 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 2014;259(4):665–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000340
36. Felder S., Rasmussen M.S., King R. et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub4
37. Dindo D., Clavien P.A. What is a surgical complication? *World J Surg* 2008;32(6):939–41. DOI: 10.1007/s00268-008-9584-y
38. Alonso-Isa M., Medina-Polo J., Lara-Isla A. et al. Surgical wound infection in urology. Analysis of risk factors and associated microorganisms. *Actas Urol Esp* 2017;41(2):109–16. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.07.003

Вклад авторов

Э.М. Мамижев: патентный поиск литературы, разработка концепции исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
М.В. Беркут, Н.А. Щекутеев, Н.И. Подвигина, Д.В. Некрасов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Д.И. Румянцева: анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
Н.Ф. Кротов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
А.М. Сигаев: патентный поиск литературы;
А.К. Носов: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

E.M. Mamizhev: patented literature search, study concept design, analysis of the obtained data, article writing;
M.V. Berkut, N.A. Schekuteev, N.I. Podvigina, D.V. Nekrasov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
D.I. Rumyantseva: study data analysis and interpretation for the literature review;
N.F. Krotov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
A.M. Sigaev: patented literature search;
A.K. Nosov: development of study concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>
М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>
Н.А. Щекутеев / N.A. Schekuteev: <https://orcid.org/0000-0001-9625-3907>
А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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.

Статья поступила: 27.03.2022. Принята к публикации: 05.02.2023.

Article submitted: 27.03.2022. Accepted for publication: 05.02.2023.

Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения

Ю.В. Козина¹, Е.В. Слепов¹, О.В. Кашаева², А.Ю. Павленко³, Р.А. Зуков^{1,4}

¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

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

³Филиал ЧУО ВО «Медицинский университет «Реавиз» в г. Москве; Россия, 107564 Москва, ул. Краснобогатая, 2, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Руслан Александрович Зуков zukov_rus@mail.ru

Введение. Одним из основных методов лечения злокачественных опухолей шейки матки наравне с хирургическим и лекарственным является лучевая терапия. Однако ее применение связано с высокой частотой урологических осложнений. Потребность в долгосрочном лечении, сниженный уровень качества жизни пациенток обуславливают необходимость в минимизации частоты развития урологических осложнений и целесообразность поиска и изучения наиболее адекватных методов их профилактики.

Цель исследования – оценка влияния дезоксирибонуклеата натрия на клинические характеристики и качество жизни больных раком шейки матки, получивших лучевое лечение.

Материалы и методы. На базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского пролечены 80 пациенток с диагнозом РШМ, которые получали химиолучевое лечение методом трехмерной конформной лучевой терапии в сочетании с внутрисполостной гамма-терапией источниками высокой мощности дозы с последующим применением радиопротектора и без него.

Результаты. На III визите установлено, что у больных РШМ при использовании радиопротектора в микроскопическом осадке мочи снижается содержание эритроцитов, клеток плоского эпителия, что может быть обусловлено репаративными и цитопротекторными свойствами дезоксирибонуклеата натрия. При оценке качества жизни после завершения курса сочетанной терапии с использованием радиопротектора ответы 60 % пациенток на вопросы об оценке состояния здоровья за последнюю неделю отличались от группы сравнения. Нежелательных явлений, ассоциированных с терапией дезоксирибонуклеатом натрия, у больных РШМ в процессе лучевого лечения и в последующий период наблюдения не выявлено.

Заключение. Использование конформной дистанционной лучевой терапии в сочетании с длительным внутримышечным введением радиопротектора по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией демонстрирует свои преимущества как метод, объективно снижающий выраженность постлучевых реакций, увеличивающий время до развития гематологической токсичности на фоне сочетанной химиолучевой терапии, а также уменьшающий повреждающее действие химиолучевой терапии на уротелий у больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, дезоксирибонуклеат натрия, радиотерапия

Для цитирования: Козина Ю.В., Слепов Е.В., Кашаева О.В. и др. Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на статус пациенток с раком шейки матки после радиотерапевтического лечения. Онкоурология 2022;18(4):93–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98

Sodium deoxyribonucleate effects on the status of cervical cancer patients after radiotherapy

Yu. V. Kozina¹, E. V. Slepov¹, O. V. Kashaeva², A. Yu. Pavlenko³, R. A. Zukov^{1,4}

¹A. I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

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

³Moscow University of Medicine Reaviz; Build. 2, 2 Krasnobogatyrskaya St., Moscow 107564, Russia;

⁴V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Ruslan Aleksandrovich Zukov zukov_rus@mail.ru

Background. Apart from surgery and medications, radiation therapy is one of the main treatment methods for malignant tumors of the cervix. However, its use is associated with high incidence of urological complications. In addition, the need for long-term treatment, reduced level of patients' quality of life promote the necessity to minimize the frequency of urological complications and justify search and study of the most adequate methods of their prevention.

Aim. To evaluate the effect of radioprotector sodium deoxyribonucleate on clinical characteristics and quality of life of patients with cervical cancer after radiation treatment.

Materials and methods. 80 patients with cervical cancer treated in A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary. Patients received chemo- and radiotherapy with the 3D conformal radiotherapy method in combination with intracavity gamma therapy sources of high dose with subsequent application of radioprotector and without it.

Results. On the 3rd visit it was found that in patients with cervical cancer using a radioprotector, reduced red blood cells and flat epithelium cells content in the urine sediment, it may be due to the reparative and cytoprotective sodium deoxyribonucleate properties. In the assessment of the life quality after combined therapy completion with radioprotector, 60 % of patients' responses to the health assessment questions of the last week differed from the comparison group. Undesirable phenomena associated with sodium deoxyribonucleate therapy not observed in cervical cancer patients during radiotherapy and subsequent observation period.

Conclusion. Conformal external beam radiation therapy in combination with long-term intramuscular administration of a radioprotector has advantages compared to 3D conformal radiation therapy. This method reduces the severity of post-radiation side effects, increases time to development of hematological toxicity in the context of combination chemoradiotherapy, and reduces urothelial damage caused by chemoradiotherapy.

Keywords: cervical cancer, sodium deoxyribonucleate, radiotherapy

For citation: Kozina Yu.V., Slepov E.V., Kashaeva O.V. et al. Sodium deoxyribonucleate effects on the status of cervical cancer patients after radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):93–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-93-98

Введение

Оптимизация подходов к лечению злокачественных новообразований органов малого таза, на долю которых приходится до 25 % в структуре общей онкологической заболеваемости, является крайне актуальным вопросом [1].

Один из основных методов лечения злокачественных опухолей данной локализации — лучевая терапия, используемая в мировой клинической практике наравне с хирургическим и лекарственным методами [1, 2]. При этом, несмотря на достаточно высокую эффективность, данный вид лечения обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов: лучевые повреждения органов малого таза встречаются в 10–25 % случаев [1, 3]. Как правило, к основным проявлениям лучевой патологии, преимущественно поздней, относятся лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки. Их частота, по данным разных клиник, колеблется от 5 до 50 % [1].

Известно, что среди онкогинекологической патологии преобладает рак шейки матки (РШМ), занимающий 4-е место по распространенности во всем мире [4]. Ежегодно регистрируют более 500 тыс. новых случаев РШМ и 300 тыс. смертей вследствие данного заболевания [5, 6].

При РШМ стадий IIВ–IVА по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) стандартом лечения является одновременная химиолучевая терапия [7]. Однако лучевая терапия РШМ связана с высокой частотой урологических осложнений [8]. Приблизительно у 1/4 женщин, получающих лучевое лечение, формируются рубцовые стриктуры мочеточников, создающие проблемы для функционирования верхних мочевых путей. К развитию таких стриктур приводит внутритазовый лучевой фиброз [1]. Возникновению поздних лучевых повреждений может способствовать развитие некупируемых ранних лучевых реакций. Опасность последних заключается в необходимости прерывания курса радиотерапии, что увеличивает время лечения, зачастую снижает эффективность проводимого как радикального, так и комбинированного лечения и нередко ухудшает результаты противораковой терапии в целом [9].

Частота осложнений, потребность в долгосрочном лечении, сниженный уровень качества жизни пациенток диктуют необходимость минимизации частоты развития урологических осложнений и целесообразность поиска и изучения наиболее адекватных методов их профилактики [10].

ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

Цель исследования — оценка влияния дезоксирибонуклеата натрия на клинические характеристики и качество жизни больных РШМ, получивших лучевое лечение.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. В исследование были включены 80 пациенток с диагнозом РШМ в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст $44,9 \pm 4,2$ года), которые методом случайной выборки разделены на 2 группы.

В 1-ю группу ($n = 40$) вошли пациентки, пролеченные в конформном режиме. На I этапе методами трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) и лучевой терапии под визуальным контролем проводили облучение опухоли шейки матки, тела матки, параметральной, паравагинальной клетчатки, придатков, проксимального отдела влагалища, регионарных лимфатических узлов до суммарной дозы 46–50 Гр. На II этапе выполняли внутриволостную гамма-терапию источниками высокой мощности дозы на аппарате Gammatamed Plus до суммарной дозы в точке А 80–90 Гр в зависимости от стадии заболевания. На фоне сочетанной лучевой терапии пациенткам ежедневно вводили химиопрепарат цисплатин в дозе 40 мг/м².

Все пациентки 1-й группы получали радиопротектор дезоксирибонуклеат натрия по 5 мг внутримышечно через день, 15–17 введений. Была использована следующая схема лечения: препарат дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®, раствор 15 мг/мл, 5,0 мл) начиная с 1-го дня лучевой терапии вводили внутримышечно перед 1-м сеансом. Курсовое введение препарата продолжалось каждые 48 ч (через сутки), курс состоял из 10 инъекций (1-й курс). После первого курса терапии выполняли перерыв 72 ч. Повторные курсы проводили по аналогичной схеме: 10 внутримышечных инъекций дезоксирибонуклеата натрия в разовой дозе 5,0 мл раствора 15 мг/мл каждые 48 ч (через сутки) с интервалами между курсами 3 сут (72 ч) вплоть до окончания курсов лучевой терапии. Последний курс введения препарата мог быть неполным, в зависимости от сроков окончания лучевой терапии.

Больные РШМ ($n = 40$), пролеченные химиолучевой терапией методом 3D-CRT в сочетании с внутриволостной гамма-терапией источниками высокой мощности дозы без радиопротекторов, составили 2-ю группу.

Пациенткам назначали следующие визиты:

- I визит (предварительный) перед началом лучевой терапии, на котором оценивали критерии включения пациенток, выполняли общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, цистоскопию, а также другие инструментальные исследования по показаниям;

- II визит (контрольный) по достижении половины дозы облучения в курсе лучевой терапии (курсовая доза зависит от нозологии) предполагал только оценку симптомов, клинических анализов крови и мочи;
- III визит (контрольный) сразу после завершения радиотерапевтического лечения в обеих группах;
- IV визит (контрольный) через 1 мес после окончания лечения, при котором оценивали ближайший катамнез после завершения терапии, проводили цистоскопию, а также другие инструментальные исследования по показаниям.

Группы были сопоставимы по демографическим, основным клинико-морфологическим и лабораторным характеристикам на момент начала лечения (табл. 1).

Критериями оценки лучевых реакций служили жалобы пациенток, степень выраженности лучевых реакций по шкале оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG [11], показатели уровня лейкоцитов периферической крови, характеристика клеточного осадка мочи, определенные на III визите (окончание лечения), данные опросника качества жизни EORTC-QLQ-C30 [12]. Степень выраженности нежелательных явлений оценивали по международным критериям CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0) [13].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения устанавливали с применением критерия Шапиро–Уилка, который показал, что часть рассматриваемых параметров не подчиняется нормальному распределению, в то же время часть параметров имеет гауссово распределение. Поэтому для проверки значимых различий между группами применяли как t-критерий Стьюдента, так и U-тест Манна–Уитни. В связи с этим результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных раком шейки матки, включенных в исследование

Table 1. Comparative characteristics of patients with cervical cancer included in the study

Показатель Characteristic	1-я группа ($n = 40$) 1 st group ($n = 40$)	2-я группа ($n = 40$) 2 nd group ($n = 40$)
Средний возраст ($M \pm m$), лет Mean age ($M \pm m$), years	$44,9 \pm 5,4$	$43,7 \pm 6,3$
Стадия, n (%): Stage, n (%): T2bNxM0 T3NxM0	17 (42,5) 23 (57,5)	14 (35,0) 26 (65,0)

в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), а также медианы (Me) и интерквартильного разброса.

Результаты

По уровню содержания лейкоцитов периферической крови перед началом лечения и по окончании радикального курса сочетанной лучевой терапии пациентки обеих групп были сопоставимы. Практически в 100 % случаев к концу лечения в периферической крови наблюдалась лейкопения (гематологическая токсичность) I–II степеней по критериям CTCAE 5.0. Также следует отметить, что в 1-й группе время до возникновения лейкопении увеличилось на 7–8 дней: с $21,6 \pm 3,34$ до $30,7 \pm 5,12$ дня ($p < 0,05$).

В ходе сравнительного анализа на III визите установлено, что у больных 1-й группы в микроскопическом осадке мочи отмечается тенденция ($0,05 < p < 0,1$) к снижению содержания эритроцитов, клеток плоского эпителия, что может быть обусловлено репаративными и цитопротекторными свойствами дезоксирибонуклеата натрия (табл. 2).

После курса радиотерапии примерно у 55 % пациенток 2-й группы отмечались лучевые реакции II степени выраженности, у 45 % – I степени. У пациенток 1-й группы частота лучевых реакций со стороны кожи, кишечника и мочевого пузыря I степени выраженности по RTOG составила более 60 %, II степени – 40 % ($p < 0,05$).

Случаев 0 степени выраженности лучевых реакций, т. е. неосложненного течения, не выявлено в обеих группах, что может быть связано с большим объемом облучения, высокими радикальными суммарными дозами, сочетанием методов лучевой терапии, а также с введением цисплатина, оказывающего цитотоксическое действие на опухолевые и здоровые ткани.

Лучевых реакций III степени выраженности также не отмечено в обеих группах, что в первую очередь связано с конформным облучением малого таза на первом этапе. Случаев вынужденного перерыва в лечении не наблюдалось.

При оценке качества жизни по опроснику EORTC-QLQ-C30 на I визите достоверных различий между группами не выявлено. После завершения курса сочетанной химиолучевой терапии с использованием радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия у большинства пациенток (60 %) число баллов в ответах на вопросы об оценке состояния здоровья за последнюю неделю распределилось от 4 до 7 (по шкале от 1 до 7), во 2-й группе – от 2 до 5 у 65 % пациенток. Данный факт может быть связан как с использованием радиопротектора, так и с более молодым возрастом пациенток, более четким психологическим настроением на дальнейшую жизнь после радикального лечения онкологического заболевания. Разница между группами статистически значима ($p < 0,05$). Также статистически значимых различий при проведении лучевой терапии при опухолях таза других локализаций (прямая кишка, мочевого пузыря, предстательная железа) не выявлено.

Через 1 мес после окончания сочетанной лучевой терапии 72 (90,0 %) пациентки явились на IV визит. Лучевые реакции отмечались у большинства пациенток исследуемых групп, статистических различий между группами не выявлено. Кроме этого, установлено, что больные 2-й группы на 5,7 % чаще получали симптоматическую терапию по поводу лучевых реакций, чем пациентки 1-й группы ($p > 0,05$).

Нежелательных явлений, ассоциированных с терапией дезоксирибонуклеатом натрия, у больных РШМ в процессе лучевого лечения и в последующий период наблюдения не выявлено.

Таблица 2. Характеристика клеточного осадка мочи и концентрации белка после проведения сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки (Me [C_{25} ; C_{75}])

Table 2. Characteristics of urinary cell pellet and protein level after combination radiotherapy in patients with cervical cancer (Me [C_{25} ; C_{75}])

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 40) 1 st group (n = 40)	2-я группа (n = 40) 2 nd group (n = 40)	p
Эритроциты, кл/мкл Red blood cells, cell/ μ l	4,3 [0; 23,6]*	6,7 [0; 35,4]	0,05 < p < 0,1
Лейкоциты, кл/мкл Leukocytes, cell/ μ l	2,9 [1,3; 24,8]*	7,6 [0,1; 45,3]	< 0,05
Клетки плоского эпителия, кл/мкл Squamous epithelial cells, cell/ μ l	0,9 [0; 6,4]*	2,8 [0; 7,8]	0,05 < p < 0,1
Белок, мг/дл Protein, mg/dl	0,3 [0; 10,0]*	5,0 [0; 30,0]	< 0,05

*Статистически значимые различия с показателями 2-й группы.

*Statistically significant differences from the 2nd group.

Заключение

Таким образом, использование конформной дистанционной лучевой терапии в сочетании с длительным внутримышечным введением радиопротектора дезоксирибонуклеата натрия по сравнению с 3D-CRT демонстрирует свои преимущества как метод, объективно снижающий выраженность постлучевых реакций (II степень встречается на 15 % реже), увеличивающий время до развития гематологической токсичности на фоне сочетанной химиолучевой терапии (на 7–8 дней отсро-

ченное появление лейкопении), а также уменьшающий повреждающее действие химиолучевой терапии на уротелий у больных РШМ. Кроме этого, установлено статистически значимое улучшение общего состояния здоровья согласно опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациенток 1-й группы после окончания лечения.

Полученные данные позволяют рекомендовать представленную схему применения дезоксирибонуклеата натрия для использования в качестве поддерживающей терапии у пациенток с РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жариков А.А., Терехов О.В. Онкологическая заболеваемость органов малого таза, лучевые повреждения и их диагностика (обзор литературы). Радиация и риск 2013;22(3):57–64. Zhariikov A.A., Terekhov O.V. Oncological morbidity of lower pelvic organs, radiation damage and its diagnosis (literature review). Radiatsiya i risk = Radiation and Risk 2013;22(3):57–64. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67
2. Лушников П.А., Сухих Е.С., Ижевский П.В. и др. Современные методы лучевой терапии рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология 2021;11(1):58–67. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67 Lushnikova P.A., Sukhikh E.S., Izhevskiy P.V. et al. Modern techniques for cervical cancer radiotherapy. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology 2021;11(1):58–67. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67
3. Каприн А.Д., Пасов В.В., Королев С.В., Терехов О.В. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза. Онкоурология 2009;5(1):39–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-1-39-43 Kaprin A.D., Pasov V.V., Korolev S.V., Terekhov O.V. Causes of radiation cystitis in patients after radiotherapy for small pelvic malignancies. Onkourologiya = Cancer Urology 2009;5(1):39–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2009-5-1-39-43
4. Buskwofie A., David-West G., Clare C.A. A review of cervical cancer: incidence and disparities. J Natl Med Assoc 2020;112(2):229–32. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002
5. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer. Lancet 2019;393(10167):169–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
6. Солопова А., Идрисова Л., Суренков А., Москвичева В. Эпидемиология рака шейки матки в аспекте медицинской реабилитации онкогинекологических больных. Врач 2018;(2):26–30. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-06 Solopova A., Idrisova L., Surenkov A. et al. The epidemiology of cervical cancer in the aspect of medical rehabilitation of gynecological cancer patients. Vrach = The Doctor 2018;(2):26–30. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-02-06
7. Рейес Сантьяго Д.К., Хаджимба А.С., Соболев И.В. и др. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):50–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55 Reyes Santiago D.K., Khadzhimba A.S., Sobolev I.V. et al. Outcomes of combination therapy for stage IIA–IIIB cervical cancer. Oupukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):50–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-50-55
8. Beller H.L., Rapp D.E., Zillioux J. et al. Urologic complications requiring intervention following high-dose pelvic radiation for cervical cancer. Urology 2021;151:107–12. DOI: 10.1016/j.urol.2020.09.011
9. Филоненко Е.В., Урлова А.В., Демидова Л.В., Бойко А.В. Федеральные клинические рекомендации по профилактике ранних лучевых реакций у онкогинекологических больных. М., 2014. Filonenko E.V., Urlova A.V., Demidova L.V., Boyko A.V. Federal clinical guidelines on prevention of early radiation side effects in oncogynecological patients. Moscow, 2014. (In Russ.).
10. Sabulei C., Maree J.E. An exploration into the quality of life of women treated for cervical cancer. Curationis 2019;42(1):e1–9. DOI: 10.4102/curationis.v42i1.1982
11. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с. Therapeutic radiology: National guidelines. Eds.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. (In Russ.).
12. Ходаревская Ю.А. О применении опросников FACT-G и QLQ-C30 в изучении КЖ онкобольных 4-ой клинической группы. Наука и современность 2011;(12-2). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-primenenii-oprosnikov-fact-g-i-qlq-c30-v-izuchenii-kzh-onkobolnyh-4-oy-klinicheskoy-gruppy> (дата обращения: 08.02.2022). Khodarevskaya Yu.A. On the use of FACT-G and QLQ-C30 questionnaires in study of QoL of oncological patients of the 4th clinical group. Nauka i sovremennost = Science and Modernity 2011;(12-2). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-primenenii-oprosnikov-fact-g-i-qlq-c30-v-izuchenii-kzh-onkobolnyh-4-oy-klinicheskoy-gruppy> (accessed date 08.02.2022). (In Russ.).
13. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

Вклад авторов

Ю.В. Козина: проведение радиотерапевтического лечения;
Е.В. Слепов: анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.В. Кашаева, А.Ю. Павленко: организация проведения исследования;
Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Kozina: performing radiotherapy treatment;
E.V. Slepov: analysis of the obtained data, article writing;
O.V. Kashaeva, A.Yu. Pavlenko: organization of the study;
R.A. Zukov: developing the research design, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Козина / Yu.V. Kozina: <https://orcid.org/0000-0001-8155-7668>
Е.В. Слепов / E.V. Slepov: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>
О.В. Кашаева / O.V. Kashaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9601-7373>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Протокол № 12 от 14.03.2018.

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 A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary. Protocol No. 12 dated 14.03.2018.

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

АБВ
ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Вероятная роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

В обзорной статье приведены результаты анализа накопленных в литературе данных об ассоциации опухоли Вильмса с хромосомными синдромами и поиск возможных причин данного феномена. В 10 % всех случаев нефробластома представлена наследственным опухолевым синдромом вследствие герминальных мутаций в генах-супрессорах, главным образом в гене *WT1*, реже в *WT2*, *WTX*, *CTNNB1*, *TP53*. Данные гены характеризуются связью с ретроэлементами, которые играют важную роль в развитии опухоли Вильмса, способствуя канцерогенезу, вызывая геномную нестабильность. Ретроэлемент LINE-1 – негативный регулятор экспрессии *WT1*, в то время как гены-супрессоры подавляют активность ретроэлементов. Частью патогенеза синдромов Перлмана, Беквита–Видемана, WAGR, трисомии 18, обусловленных герминальными микроделециями, является активация ретроэлементов, способствующих соматическим хромосомным перестройкам, включая делеции, инсерции и транслокации, которые характерны для спорадической опухоли Вильмса. Кроме этого, ретроэлементы являются источниками длинных некодирующих РНК и микроРНК при процессинге их транскриптов или в эволюции генов. При этом длинные некодирующие РНК влияют на развитие опухоли Вильмса различными механизмами: за счет влияния на ферроптоз (*lncRNA AC007406.1*, *AC005208.1*, *LINC01770*, *DLGAP1-AS2*, *AP002761.4*, *STPG3-AS1*, *AC129507.1*, *AC234772.2*, *LINC02447*, *AC009570.1*, *ZBTB20-AS1* и *LINC01179*), на сигнальные пути Wnt/ β -катенина (*HOTAIR*, *MEG3*), апоптоз (*HAGLR0S*), на регуляцию экспрессии специфических микроРНК (*SNHG6*, *MEG8*, *XIST*, *SNHG16*, *DLEU1*, *CRNDE*, *SNHG6*, *DLGAP1*, *OSTM1-AS1*, *EMX20S*, *H19*). Анализ базы данных MDTE DB позволил обнаружить ассоциированные с нефробластомой микроРНК, которые происходят от ретротранспозонов. К ним относятся *miR-192*, *-335*, *-378c*, *-562*, *-630*, *-1248*. Эти молекулы перспективны в отношении возможного использования для патогенетического лечения опухоли Вильмса вследствие воздействия на патологически активированные ретротранспозоны.

Ключевые слова: канцерогенез, нефробластома, опухоль Вильмса, почка, ретроэлемент, транслокация, хромосомный синдром

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Вероятная роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах. Онкоурология 2022;18(4):99–107. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-99-107

The probable role of retroelements in the development of Wilms' tumor in chromosomal syndromes

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailovich Mustafin ruji79@mail.ru

The review article analyzes the data accumulated in the literature on the association of Wilms' tumor with chromosomal syndromes and searches for possible causes of this phenomenon. In 10 % of all cases, nephroblastoma is represented by a hereditary tumor syndrome due to germline mutations in suppressor genes, mainly in the *WT1* gene, less often in *WT2*, *WTX*, *CTNNB1*, *TP53*. These genes are associated with retroelements that play a role in the development of Wilms' tumor, promoting carcinogenesis, causing genome instability. LINE-1 retroelement is a negative regulator of *WT1* expression, while suppressor genes are characterized by suppression of retroelement activity. Part of the pathogenesis of Perlman, Beckwith-Wiedemann, WAGR, and trisomy 18 syndromes caused by germline microdeletions is the activation of retroelements that promote somatic chromosomal rearrangements, including deletions, insertions, and translocations, which are characteristic of sporadic Wilms' tumor. Long noncoding RNAs and microRNAs are formed from retroelements during evolution or directly during the processing of their transcripts. At the same time, long noncoding

RNAs affect the development of Wilms' tumor by various mechanisms: due to the effect on ferroptosis (lncRNA AC007406.1, AC005208.1, LINC01770, DLGAP1-AS2, AP002761.4, STPG3-AS1, AC129507.1, AC234772.2, LINC02447, AC009570.1, ZBTB20-AS1 and LINC01179), Wnt/ β -catenin signaling pathways (HOTAIR, MEG3), apoptosis (HAGLR0S), regulation of expression of specific miRNAs (SNHG6, MEG8, XIST, SNHG16, DLEU1, CRNDE, SNHG6, DLGAP1, OSTM1-AS1, EMX20S, H19). Analysis of the MDTE DB database revealed nephroblastoma-associated miRNAs that originate from retrotransposons. These include miR-192, -335, -378c, -562, -630, -1248. These molecules are promising for possible use in the pathogenetic treatment of Wilms' tumor due to their effect on pathologically activated retrotransposons.

Keywords: carcinogenesis, nephroblastoma, Wilms' tumor, kidney, retroelement, translocation, chromosomal syndrome

For citation: Mustafin R.N. The probable role of retroelements in the development of Wilms' tumor in chromosomal syndromes. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2022;18(4):99–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-99-107

Введение

Из всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей рак почки занимает 5–10 %, среди которых опухоль Вильмса (ОВ) составляет около 93 % [1]. Распространенность ОВ в мире — 10 на 100 тыс. населения [2]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC; <https://gco.iarc.fr>), статистика Всемирной организации здравоохранения определяет распространенность рака почки у населения от 1,6 (Индия) до 21,3 (Чехия). Заболеваемость (число новых случаев, зарегистрированных за 2020 г.) раком почки у взрослых — 7,2 на 100 тыс. населения, в то время как для возрастной группы от 0 до 19 лет этот показатель значительно ниже (0,6 на 100 тыс.), а для детей до 4 лет — 1,3 на 100 тыс. По данным на 2020 г., в России рак почки составлял 3,8 % всех ЗНО для населения до 30 лет, 4,5 % — от 30 до 59 лет [3]. Средний возраст манифестации ОВ — 2,5 года, при этом у 5–10 % пораженных наблюдается двусторонняя или мультицентрическая ОВ. Данное новообразование, называемое также нефробластомой [4], гистологически имитирует почечный эмбриогенез и состоит из стромальных, бластемальных и эпителиальных элементов [2], 1 или 2 из которых доминируют [4].

В среднем в 10 % случаев (9–17 % [5]) ОВ обусловлена генетическими синдромами (наследственная ОВ) [2]. Наиболее часто причиной наследственной ОВ является герминальная мутация в гене-супрессоре опухолей *WT1*, который локализован на 11p13 и кодирует 4 транскрипционных фактора цинковых пальцев, регулирующих рост, дифференцировку и апоптоз клеток. В норме экспрессия гена *WT1* необходима для созревания бластемальных клеток [6]. В этиологии наследственной ОВ важную играют роль также герминальные мутации в генах *WT2* (расположение — 11p15) [7], *WTX* (хромосома X), *CTNNB1* (хромосома 3), *TP53* (хромосома 17) [2]. Герминальные мутации локуса 11p15 составляют 3 % всех случаев ОВ [8].

Специфической особенностью гена *WT1* является негативный контроль его экспрессии под влиянием ретроэлемента (РЭ) LINE-1 (Long Interspersed Nuclear

Element 1). В связи с этим, поскольку белок WT1 служит транскрипционным фактором для вовлеченных в дифференцировку клеток почки генов (*Bmp7*, *Pax2*, *Egfr*, *Sall1* [9]), гиперактивация РЭ может приводить к нарушению данных процессов с последующим канцерогенезом. Белковые продукты генов-супрессоров опухолей, таких как *TP53*, *RB1*, *VHL*, *BRCA1*, *ATM*, сами негативно контролируют активность РЭ и содержат горячие точки инсерционного мутагенеза [10]. Кроме того, в интроне 3 гена *WT1* расположен транскрипционный сайленсер, содержащий Alu-элемент полной длины [11]. Значение взаимосвязи *WT1* с РЭ было показано при исследовании тканей колоректального рака, в котором гипометилирование LINE сопровождалось эпигенетической инактивацией с гиперметилированием гена *WT1*, что ассоциировалось с худшим прогнозом для пациентов [12].

Ретроэлементы относятся к мобильным генетическим элементам, которые перемещаются в пределах генома путем обратной транскрипции собственных РНК и их встраивания в новый локус. Они подразделяются на автономные (способные перемещаться самостоятельно) и неавтономные. По структуре РЭ классифицируют на 2 класса: содержащие длинные концевые повторы LTR (к ним относят эндогенные ретровирусы человека HERV, занимают около 8 % нуклеотидов генома человека) и не содержащие LTR (включают автономные элементы LINE — 17 % генома, неавтономные SINE (основной из них Alu-элемент) — 11 % и комплексные SVA (SINE-R, VNTR, Alu) — 0,2 %). Согласно анализу многочисленных данных литературы активация РЭ играет важную роль в канцерогенезе органов мочеполовой системы [10]. Взаиморегуляция РЭ и гена *WT1* может служить объяснением высокой частоты встречаемости ОВ при хромосомных синдромах (ХС), поскольку патологическая активация РЭ в половых клетках является вероятной причиной возникновения не только самих ХС (поскольку РЭ вызывают делеции, инсерции и транслокации [13, 14]), но и ОВ при них, так как транспозиции выявляют в 78 % случаев рака почки [14],

т. е. микроделеционные ХС возникают вследствие патологической активации РЭ в половых клетках, что может сопровождаться каскадом дальнейших активаций с вовлечением генов (таких как *WT1*), находящихся под их контролем [9].

Синдромальная опухоль Вильмса

Наиболее часто ОВ развивается у больных с ХС, обусловленными делецией локуса 11p13, где расположен ген *WT1* [6]. Примером является синдром WAGR (Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, mental retardation) – 0,5 % всех случаев ОВ [15]. В соответствии с названием для данного ХС характерны аниридия, аномалия мочеполовых органов и умственная отсталость [6]. ОВ является также характерным признаком ХС Беквита–Видемана, при котором происходит эпигенетическая инактивация локуса 11p15 [16], где расположен ген *WT2* [7].

В 2006 г. R.H. Scott и соавт. провели анализ накопленных данных литературы о частоте встречаемости ОВ при различных ХС и моногенных заболеваниях, согласно которому распределили эти болезни на 3 категории: риск развития ОВ >20 % (WAGR, синдром Перлмана), риск 5–20 % (синдром Беквита–Видемана) и риск <5 % (трисомия 18) [17]. Однако в дальнейших оригинальных работах показана более высокая частота встречаемости ОВ при некоторых ХС. Так, в 2019 г. исследование данных 67 пациентов с трисомией 18 позволило определить ОВ у 21 (27 %) из них [18].

У детей с синдромом WAGR риск ОВ составляет от 45 до 60 % [15], с синдромом Перлмана – 67 % (обусловлен делецией области 2q37). Локус 2q37 содержит 38 генов, среди которых важное значение в патогенезе болезни имеет потеря гена *DIS3L2*. Белковый продукт данного гена содержит высококонсервативный домен связывания с РНК и обладает экзорибонуклеазной активностью, участвуя в регуляции пролиферации клеток. Герминальные мутации локуса 2q37 составляют 4 % всех случаев ОВ [19].

Опухоль Вильмса часто встречается также при болезнях, обусловленных специфическими внутригенными мутациями *WT1*: синдромах Дениса–Драша и Фрейзера [5], которые характеризуются резистентным к стероидам нефротическим синдромом, опухолями гонад и мужским псевдогермафродитизмом (женские наружные половые органы у лиц с половыми хромосомами XY). При синдроме Дениса–Драша мутации в экзоне 8 или 9 гена *WT1* приводят к продукции аномального белка, вследствие чего развивается почечная недостаточность в возрасте до 1 года с развитием ОВ. При синдроме Фрейзера точечная мутация сайта сплайсинга интрона 9 гена *WT1* приводит к медленно прогрессирующей гломерулопатии с последующей протеинурией и нефротическим синдромом в детстве [20].

Опухоль Вильмса является характерной для синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля, обусловленного герминальной мутацией в гене *GPC3* (кодирует глипикан 3 и локализован на Xq26). Семейство глипиканов относится к протеогликанам гепарансульфата клеточной поверхности и играет важную роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и миграции [21]. ОВ ассоциирована также с эпигенетическим гиперметилированием промотора *H19* (ген кодирует онкосупрессорную длинную некодирующую РНК (long noncoding RNA, lncRNA)) с потерей импринтинга расположенного рядом гена *IGF2* (инсулиноподобный фактор роста 2). В норме экспрессия гена *H19* происходит только на материнской хромосоме, а гена *IGF2* – на отцовской. При синдроме Беквита–Видемана с ОВ гиперметилирование *H19* наблюдается в 79 % случаев [16].

Роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса

Причиной развития микроделеционных синдромов, при которых развивается ОВ, может служить патологическая активность РЭ в половых клетках, что способствует герминальным хромосомным мутациям. Та же закономерность наблюдается при спорадических ОВ, обусловленных соматическими изменениями: инсерциями, делециями или транслокациями, причинами которых являются РЭ [13, 14]. Характерный для рака почки хромотрипсис [22, 23] также часто является следствием патологической активности РЭ [24]. Этим можно объяснить наблюдаемую в ЗНО мочеполовой системы гиперэкспрессию L1, обусловленную гипометилированием CpG динуклеотидов их промоторов [25, 26].

Генетический анализ 2954 образцов различных ЗНО показал наличие транспозиций в 35 % из них, в том числе при раке почки в 78 % случаев [14]. Активированные РЭ способствуют развитию комплексных хромосомных перестроек [27], негомологичных соединений концов [28] и опосредованной микрогомологией, индуцированной микрогомологией репликации [29]. LINE-1 служат причинами делеций, дупликаций или транслокаций участков хромосом [14], HERV при гомологичных рекомбинациях в одной и той же хромосоме – делеций, между разными хромосомами – транслокаций [13].

Неслучайные хромосомные перестройки в тканях ОВ были выявлены в ряде исследований: трисомии хромосом 7, 8, 12 [30], потери локусов 12q24, 18q21 [31], амплификация локусов 2p23–24 [32], 15q, потеря локусов 17p и 11p13 [31], 7p, 11q, 14q, 16q, 2q37.1, 7q31–32, 11q22.3 [33], 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 11q, 14q, 16q, 21q [34], транслокация t(6;15)(q21;q26) [4]. Для клеток ОВ характерны множественные комплексные aberrации кариотипа, такие как транслокации t(7;12)(p22;q22) [35], которые могут вызвать инактивацию генов-супрессоров опухолей, играющих важную роль

в развитии нефробластомы. Например, в образце ткани ОБ была выявлена транслокация $t(X;18)(q11;p11)$, в результате которой инактивировался ген-супрессор *WTX* [36]. Описана также уникальная герминальная инсерционная транслокация хромосомных сегментов 13q14 (содержит ген *RBI*) и 11p13 (содержит ген *WT1*) у девочки с ОБ и последующим обнаружением ретинобластомы [37].

Участие РЭ в развитии ОБ показано в случае опосредованного хромосомной транслокацией превращения гена-супрессора опухоли в доминантный онкоген при слиянии *EWS* (ген саркомы Юинга) с *WT1* в образцах десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей брюшной полости [38], для которых характерен именно этот тип транслокаций, способствующий канцерогенезу [39]. Данная транслокация $t(11;22)(p13;p12)$ способствует слиянию 5'-области *EWS* с 3'-локусом *WT1*. Была выявлена роль инсерций LINE-1 в точке геномного разрыва хромосомной транслокации DSRCT (последовательность, гомологичная ORF2 LINE-1, кодирующей белок обратную транскриптазу) между интроном 8 гена *EWS* и экзоном 8 гена *WT1* в соматических клетках опухоли [40].

В эксперименте на клеточных линиях нефробластомы WT_CLS1 было выявлено, что LINE-1-ORF1p способствует пролиферации и формированию клона опухолевых клеток. На основании этого авторы предположили участие LINE-1 в развитии ОБ [41]. При исследовании образцов ОБ у 47 больных детей было обнаружено глобальное гипометилирование LINE-1 по сравнению с нормальной тканью почки, а также у пациентов с рецидивом ОБ по сравнению с больными без рецидивов [1]. Сходные результаты получены в другой работе при изучении образцов 20 ОБ и 10 нор-

мальных почек — определены снижение уровня метилирования LINE-1 и укорочение теломер при ОБ с их значительной ассоциацией [42].

Взаимосвязь ретроэлементов с некодирующими РНК и опухолью Вильмса

Роль РЭ в развитии ОБ отражается на изменениях экспрессии некодирующих РНК (включая lncRNA и микроРНК), гены которых либо имеют эволюционное происхождение от РЭ [43, 44], либо процессинг транскриптов РЭ приводит к непосредственному образованию зрелых молекул lncRNA [45, 46]. Соматические мутации, выявляемые приблизительно в 30 % случаев ОБ [47], включают изменения в гене lncRNA LIN28B [48], который регулирует гены, участвующие в биогенезе микроРНК, такие как *DROSHA*, *DICER*, *DGCR8*, *XPO1*, *DIS3L2*, *TARBP2*, *CTNNT1*, *AMER1*, *SIX1*, *SIX2*, *MLLT1*, *TP53*, *MYCN* [47–49]. Проведенное в 2014 г. полноэкзомное секвенирование 44 образцов ОБ показало наличие мутаций в гене *DROSHA* в 14 % образцов и в гене *DICER* — в 7 %. Эти мутации вызывали нарушение экспрессии онкосупрессорных микроРНК, включая семейство let-7, которое является регулятором канцерогенеза ОБ [50]. Таким образом, в развитии ОБ важное значение имеет нарушение различных звеньев регуляции микроРНК.

Поскольку РЭ являются источниками lncRNA [44–46], а последние служат ключевыми регуляторами микроРНК (табл. 1), можно предположить, что в патогенезе ОБ существенную роль играет патологическая активация РЭ. Об этом свидетельствуют также нижеизложенные данные.

Взаимосвязь РЭ с lncRNA и микроРНК отражается на экспрессии обоих типов молекул при ОБ. Было

Таблица 1. Длинные некодирующие РНК (lncRNA) и их мишени, влияющие на развитие опухоли Вильмса

Table 1. Long noncoding RNAs (lncRNA) and their targets influencing the development of Wilms' tumor

LncRNA	МикроРНК — мишень lncRNA miRNA — target for lncRNA	Источник Reference	Воздействие на опухоль Effect on the tumor
SNHG6	miR-15a	[51]	Стимуляция роста и прогрессирования за счет регуляции специфических микроРНК Stimulation of growth and progression through the regulation of specific miRNAs
SNHG16	miR-200a-3p	[52]	
DLEU1	miR-300	[53]	
CRNDE	miR-424	[54]	
SNHG6	miR-429	[55]	
DLGAP1	miR-505	[56]	
OSTM1-AS1	miR-514a-3p	[57]	
EMX2OS	miR-654-3p	[58]	Подавление роста Suppression of development
H19	miR-675	[59]	

показано, что lncRNA SNHG6 способствует развитию ОБ за счет влияния на регуляцию miR-429/FRS2 [55] и miR-15a [51], lncRNA CRNDE — на miR-424 [54], SNHG16 — на miR-200a-3p [52], DLEU1 — на miR-300 [53], OSTM1-AS1 — на miR-514a-3p [57], EMX2OS — на miR-654-3p [58], DLGAP1-AS2 — на miR-505 [56]. Помимо роли онкогенов lncRNA могут также оказывать супрессорное воздействие на развитие ОБ. Примером является lncRNA H19, которая ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу клеток нефробластомы за счет регуляции путей miR-675/TGFBI [59].

LncRNA являются перспективными молекулами для разработки таргетной терапии ОБ, поскольку они влияют на развитие ОБ различными путями. Например, lncRNA MIAT действует в качестве онкогена за счет регуляторного воздействия на DGCR8 (субъединица комплекса процессинга микроРНК) [60], lncRNA AC007406.1, AC005208.1, LINC01770, DLGAP1-AS2, AP002761.4, STPG3-AS1, AC129507.1, AC234772.2, LINC02447, AC009570.1, ZBTB20-AS1 и LINC01179 вовлечены в патогенез ОБ за счет влияния на ферроптоз [61], HOTAIR [62] и MEG3 [63] — на сигнальные пути Wnt/ β -катенина. Нокдаун lncRNA HAGLROS ингибирует метастазы и способствует апоптозу клеток нефробластомы за счет ингибирования аутофагии [64]. Кроме того, lncRNA могут служить эффективными прогностическими биомаркерами ОБ. Так, проведенный в 2020 г. анализ баз данных о профилях экспрессии микроРНК, lncRNA и мРНК при ОБ позволил выявить дифференциально экспрессируемые lncRNA в тканях опухоли, ассоциированные с худшим прогнозом: LINC00473, AL445228.2, DENND5B-AS1, DLEU2, AC123595.1, AC135178.1, LINC00535 и LMO7-AS1 [65].

Поскольку РЭ играют важную роль в иницировании и прогрессировании ОБ, использование некодирующих РНК, влияющих на активность РЭ при данной опухоли, перспективно для патогенетической таргетной терапии. Так, микроРНК miR-144-3p (мишенью которой является ген CCDC88A, кодирующий онкогенный белок Girdin) может ингибировать пролиферацию и метастазы клеток ОБ [66]. В связи с этим по базе данных MDTE DB нами проведен поиск произошедших от РЭ микроРНК [43], ассоциированных с ОБ (табл. 2).

Согласно MDTE DB, miR-335 происходит от SINE/MIRb. Данная микроРНК характеризуется повышенной экспрессией в ОБ [67]. В 2016 г. при исследовании 36 образцов бластемальных ОБ определено значительное повышение уровня miR-335 и уровня miR-630 [68] (произошла от SINE/MIRc [43]). МикроРНК miR-192, уровень которой понижен в ОБ по сравнению с нормальной почкой [69], произошла от LINE/L2c [43]; miR-562 возникла от LINE/L1MB7 [43], ее уровень ассоциирован с повышенным риском развития ОБ [70]. Экспрессия miR-562 повышена в ткани ОБ. Мишенью miR-562 является мРНК гена *EYA1* (кодирует белок, участвующий в развитии почек, жаберных дуг, глаз и ушей) [70]. По результатам количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени было выявлено, что в ткани и клеточной линии ОБ снижается экспрессия miR-378c. Использование данной микроРНК перспективно для борьбы с ОБ, поскольку miR-378c нарушает рост и метастазирование опухолевых клеток, воздействуя на CAMKK2 [71]. Согласно MDTE DB, семейство miR-378(a-f) происходит от SINE/MIR [43]. Низкая экспрессия miR-1248, происходящей от SINE AluJB [43], связана с прогрессированием ОБ и низким уровнем выживаемости у пациентов с ОБ [72].

Таблица 2. Происходящие от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез опухоли Вильмса

Table 2. Retroelement-derived miRNAs involved in Wilms' tumor pathogenesis

МикроРНК miRNA	Ретроэлемент — источник микроРНК Retroelement — ancestor of miRNA	Экспрессия в ткани опухоли Expression in tumor tissue	Источник Reference
miR-192	LINE/L2c	Снижена Lowered	[69]
miR-335	SINE/MIRb	Повышена Increased	[67, 68]
miR-378c	SINE/MIR	Снижена Lowered	[71]
miR-562	LINE/L1MB7	Повышена Increased	[70]
miR-630	SINE/MIRc	Повышена Increased	[68]
miR-1248	SINE AluJB	Снижена Lowered	[72]

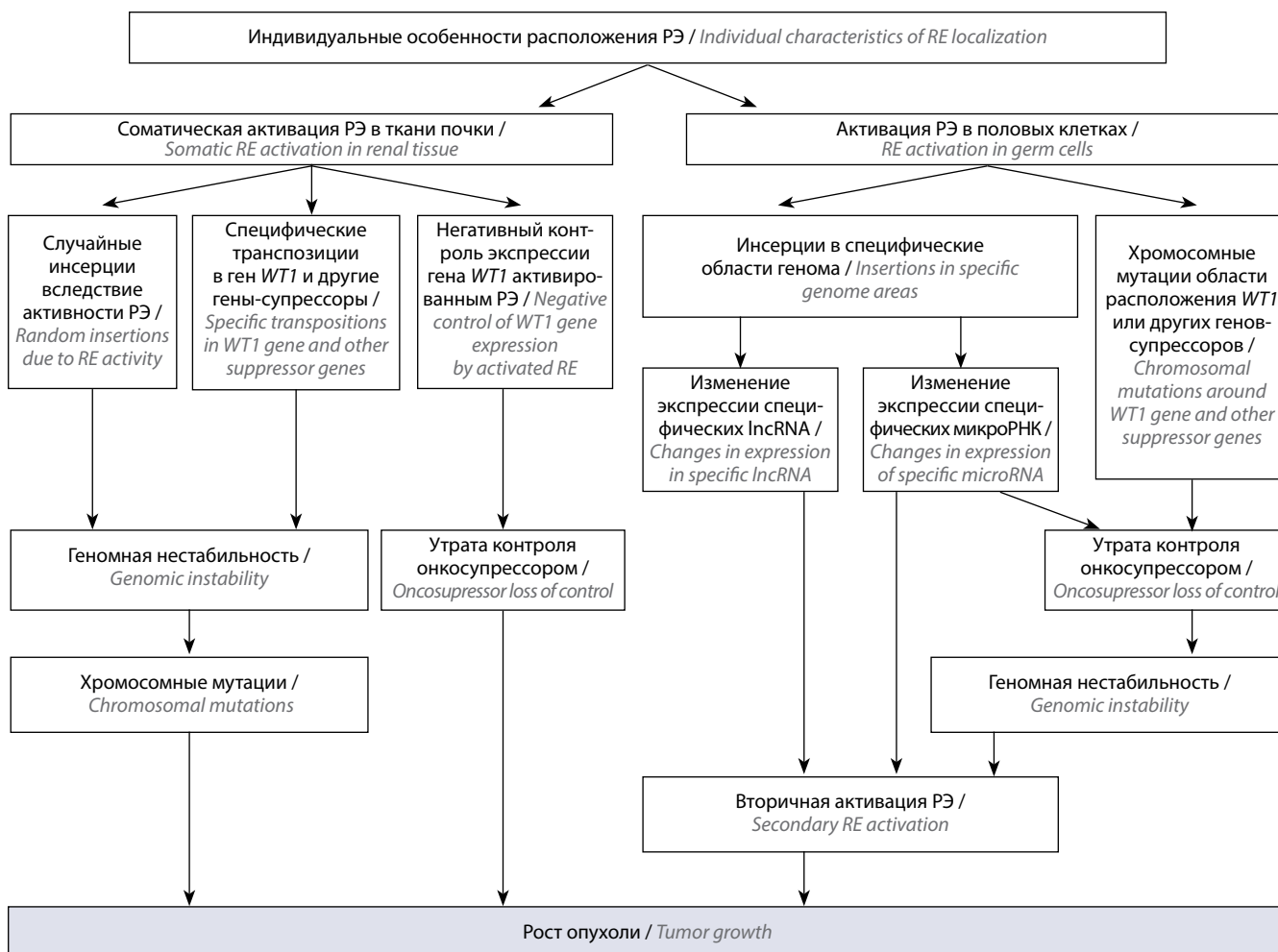


Схема влияния ретроэлементов на развитие спорадической и наследственной опухоли Вильмса. РЭ – ретроэлементы; lncRNA – длинная некодирующая РНК

Diagram depicting the effect of RE on the development of sporadic and hereditary Wilms' tumor. RE – retroelements; lncRNA – long noncoding RNA

Заключение

Проведенный нами анализ научных данных литературы позволил получить сведения, свидетельствующие о роли РЭ в развитии ОБ при ХС (см. рисунок). Это связано с иницилирующей ролью РЭ в возникновении хромосомных мутаций в половых клетках, в результате чего появляются эти синдромы. Патологически активированные РЭ служат в дальнейшем драйверами для канцерогенеза ткани почки за счет негативного контроля гена *WT1*, белковый продукт которого регулирует дифференцировку клеток почки. Данная взаимосвязь может иметь значение и в возникновении спорадической ОБ, в которой также обнаруживают мутации в гене *WT1* и других генах-супрессорах опухолей. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о высокой частоте встречаемости (78 %) транспозиций при раке почки, основным типом

которого у детей является ОБ (93 %). В патогенезе нефробластомы ключевую роль играют lncRNA, основными источниками которых служат РЭ. Приведены данные ряда работ, свидетельствующие о разнообразном влиянии lncRNA на развитие ОБ, в том числе за счет регуляции экспрессии специфических микроРНК. РЭ являются также источниками микроРНК. Анализ базы данных MDTE DB позволил выявить 6 специфических микроРНК (miR-192, -335, -378с, -562, -630, -1248), непосредственно происходящих от РЭ и участвующих в патогенезе ОБ. Таким образом, имеется достаточно свидетельств в пользу выдвинутой гипотезы о роли РЭ в развитии нефробластомы при ХС. Использование lncRNA и микроРНК, влияющих на активность определенных РЭ, может стать перспективным направлением эффективной таргетной терапии ОБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Sa Pereira B.M., Montalvao-de-Azevedo R., Faria P.A. et al. Association between long interspersed nuclear element-1 methylation levels and relapse in Wilms tumors. *Clin Epigenetics* 2017;9:128. DOI: 10.1186/s13148-017-0431-6
- Al-Hussain T., Ali A., Akhtar M. Wilms tumor: an update. *Adv Anat Pathol* 2014;21(3):166–73. DOI: 10.1097/PAP.000000000000017
- Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (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, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Rassekh S.R., Rajcan-Separovic E. Comparative genomic hybridization of Wilms' tumor. *Methods Mol Biol* 2013;973:249–65. DOI: 10.1007/978-1-62703-281-0_16
- Liu E.K., Suson K.D. Syndromic Wilms tumor: a review of predisposing conditions, surveillance and treatment. *Transl Androl Urol* 2020;9(5):2370–81. DOI: 10.21037/tau.2020.03.27
- Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984–8. DOI: 10.1542/peds.2004-0467
- Lu M.Y., Weng W.C., Hou T.C. et al. Methylation statuses of H19DMR and KvDMR at WT2 in Wilms tumors in Taiwan. *Pathol Oncol Res* 2020;26(4):2153–9. DOI: 10.1007/s12253-020-00802-6
- Scott R.H., Douglas J., Baskcomb L. et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 2008;40(11):1329–34. DOI: 10.1038/ng.243
- Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I. et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(8):693–702. DOI: 10.1002/bdra.20786
- Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе. *Онкоурология* 2022;18(1):136–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Hewitt S.M., Fraizer G.C., Saunders G.F. Transcriptional silencer of the Wilms' tumor gene WT1 contains an Alu repeat. *J Biol Chem* 1995;270(30):17908–12. DOI: 10.1074/jbc.270.30.17908
- Sahnane N., Magnoli F., Bernasconi B. et al. Aberrant DNA methylation profiles of inherited and sporadic colorectal cancer. *Clin Epigenetics* 2015;7:131. DOI: 10.1186/s13148-015-0165-2
- Hermetz K.E., Surti U., Cody J.D., Rudd M.K. A recurrent translocation is mediated by homologous recombination between HERV-H elements. *Mol Cytogenet* 2012;5(1):6. DOI: 10.1186/1755-8166-5-6
- Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52:306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0
- Hol J.A., Jongmans M.C.J., Sudour-Bonnange H. et al. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: the 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer* 2021;127(4):628–38. DOI: 10.1002/cncr.33304
- Niemitz E.L., Feinberg A.P., Brandenburg S.A. et al. Children with idiopathic hemihypertrophy and beckwith-wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 2005;77(5):887–91. DOI: 10.1086/497540
- Scott R.H., Stiller C.A., Walker L. et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43(9):705–15. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723
- Farmakis S.G., Barnes A.M., Carey J.C. et al. Solid tumor screening recommendations in trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2019;179(3):455–66. DOI: 10.1002/ajmg.a.61029
- Morris M.R., Astuti D., Maher E.R. Perlman syndrome: overgrowth, Wilms tumor predisposition and *DIS3L2*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C(2):106–13. DOI: 10.1002/ajmg.c.31358
- Ezaki J., Hashimoto K., Asano T. et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: a review and classification. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(4):271–6. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0415
- Chan E.S., Pawel B.R., Corao D.A. et al. Immunohistochemical expression of glypican-3 in pediatric tumors: an analysis of 414 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2013;16(4):272–7. DOI: 10.2350/12-06-1216-OA
- Gullett J.C., Znoyko I.Y., Wolff D.J., Schandl C.A. Chromothripsis in two patients with renal cell carcinoma: a case series. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e137–43. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.06.005
- Adashek J.J., Leonard A., Roszik J. et al. Cancer genetics and therapeutic opportunities in urologic practice. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):710. DOI: 10.3390/cancers12030710
- Hancks D.C. A role for retrotransposons in chromothripsis. *Methods Mol Biol* 2018;1769:169–81. DOI: 10.1007/978-1-4939-7780-2_11
- Pisanic 2nd T.R., Asaka S., Lin S.F. et al. Long interspersed nuclear element 1 retrotransposons become deregulated during the development of ovarian cancer precursor lesions. *Am J Pathol* 2019;189(3):513–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.11.005
- Ardeljan D., Steranka J.P., Liu C. et al. Cell fitness screens reveal a conflict between LINE-1 retrotransposition and DNA replication. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(2):168–78. DOI: 10.1038/s41594-020-0372-1
- Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L. et al. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics* 2020;112(1):297–303. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009
- Suzuki J., Yamaguchi K., Kajikawa M. et al. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition. *PLoS Genet* 2009;5(4):e1000461. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000461
- Erwin J.A., Paquola A.C.M., Singer T. et al. L1-associated genomic regions are deleted in somatic cells of the healthy human brain. *Nat Neurosci* 2016;19(12):1583–91. DOI: 10.1038/nn.4388
- Hoglund M., Gisselsson D., Hansen G.B. et al. Wilms tumors develop through two distinct karyotypic pathways. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;150(1):9–15. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2003.08.017
- Natrajan R., Williams R.D., Hing S.N. et al. Array CGH profiling of favourable histology Wilms tumours reveals novel gains and losses associated with relapse. *J Pathol* 2006 210(1):49–58. DOI: 10.1002/path.2021
- Schaub R., Burger A., Bausch D. et al. Array comparative genomic hybridization reveals unbalanced gain of the MYCN region in Wilms tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;172(1):61–5. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.08.010
- Rassekh S., Chan S., Harvard C. et al. Screening for submicroscopic chromosomal rearrangements in Wilms tumor using whole genome microarrays. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;182(2):84–94. DOI: 10.1016/j.cancergencyto
- Hawthorn L., Cowell J.K. Analysis of Wilms tumors using SNP mapping arraybased comparative genomic hybridization. *PLoS One* 2011;6(4):e18941. DOI: 10.1371/journal.pone.0018941
- Lobb R.W., Klemm G., Gruttner H.P. et al. Novel WT1 mutation, 11p LOH, and t(7;12)(p22;q22) chromosomal translocation identified in Wilms' tumor case. *Genes Chromosomes Cancer*

- 1998;21(4):347–50. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199804)21:4<347::aid-gcc9>3.0.co;2-z
36. Han M., Rivera M.N., Batten J.M. et al. Wilms' tumor with an apparently balanced translocation t(X;18) resulting in deletion of the WTX gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(10):909–13. DOI: 10.1002/gcc.20476
37. Punnett A., Teshima I., Heon E. et al. Unique insertional translocation in a childhood Wilms' tumor survivor detected when his daughter developed bilateral retinoblastoma. *Am J Med Genet A* 2003;120A(1):105–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.20116
38. Rauscher 3rd F.J. Chromosome translocation-mediated conversion of a tumor suppressor gene into a dominant oncogene: fusion of EWS1 to WT1 in desmoplastic small round cell tumors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997;220:151–62. DOI: 10.1007/978-3-642-60479-9_10
39. Hayes-Jordan A.A., Ma X., Menegaz B.A. et al. Efficacy of ONC201 in desmoplastic small round cell tumor. *Neoplasia* 2018;20(5):524–32. DOI: 10.1016/j.neo.2018.02.006
40. Liu J., Nau M.M., Zucman-Rossi J. et al. LINE-I element insertion at the t(11;22) translocation breakpoint of a desmoplastic small round cell tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18(3):232–9. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199703)18:3<232::aid-gcc10>3.0.co;2-k
41. Tang M.L., Xiao P., Zou J.Z. et al. Effect of LINE1-ORFp overexpression on the proliferation of nephroblastoma WT_CLS1 cells. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018;20(6):501–7. (In Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.014
42. Chang H.B., Zou J.Z., He C. et al. Association between long interspersed nuclear element-1 methylation and relative telomere length in Wilms tumor. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(22):3055–61. DOI: 10.4103/0366-699.169071
43. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2016;13(6):1155–60. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767
44. Kelley D., Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol* 2012;13(11):R107. DOI: 10.1186/gb-2012-13-11-r107
45. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol* 2014;21(4):423–5. DOI: 10.1038/nsmb.2799
46. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev Cell* 2018;46(2):132–4. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
47. Scott R.H., Murray A., Baskcomb L. et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget* 2012;3(3):327–35. DOI: 10.18632/oncotarget.468
48. Gadd S., Huff V., Walz A.L. et al. A children's oncology group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor. *Nat Genet* 2017;49(10):1487–94. DOI: 10.1038/ng.3940
49. Mahamdallie S., Yost S., Poyastro-Pearson E. et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(5):322–31. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5
50. Rakheja D., Chen K.S., Liu Y. et al. Somatic mutations in DROSHA and DICER1 impair microRNA biogenesis through distinct mechanisms in Wilms tumours. *Nat Commun* 2014;2:4802. DOI: 10.1038/ncomms5802
51. Su L., Wu A., Zhang W., Kong X. Silencing long noncoding RNA SNHG6 restrains proliferation, migration and invasion of Wilms' tumour cell lines by regulating miR-15a. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1):2670–7. DOI: 10.1080/21691401.2019.1633338
52. Zhao X.S., Tao N., Zhang C. et al. Long noncoding RNA SNHG16 acts as an oncogene in Wilms' tumor through sponging miR-200a-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(14):7562. DOI: 10.26355/eurev_202007_22219
53. Fisher L. Retraction: long noncoding RNA DLEU1 promotes cell proliferation and migration of Wilms tumor through the miR-300/HOXC8 axis. *RSC Adv* 2021;11(9):5267. DOI: 10.1039/d1ra90051j
54. Cui W.W., Sun Y.L., Chen C. et al. LncRNA CRNDE promotes the development of Wilms' tumor by regulating microRNA-424. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(3):1088–97. DOI: 10.26355/eurev_202002_20159
55. Wang Y., Liu J., Yao Q. et al. LncRNA SNHG6 promotes Wilms' tumor progression through regulating miR-429/FRS2 axis. *Cancer Biother Radiopharm* 2021. DOI: 10.1089/cbr.2020.3705
56. Liu Z., Pan L., Yan X., Duan X. The long noncoding RNA DLGAP1-AS2 facilitates cholangiocarcinoma progression via miR-505 and GALNT10. *FEBS Open Bio* 2021;11(2):413–22. DOI: 10.1002/2211-5463.13061
57. Du J., Xiao J., Zhou Y. et al. LncRNA OSTM1-AS1 acts as an oncogenic factor in Wilms' tumor by regulating the miR-514a-3p/MELK axis. *Anticancer Drugs* 2022;33(8):720–30. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001320
58. Chen Z.H., Cui M.Y., Zhang H.M. EMX2OS Delays Wilms' tumor progression via targeting miR-654-3p. *Ann Clin Lab Sci* 2022;52(1):12–20.
59. Liu H.C., Zhu W.Y., Ren L.Y. LncRNA H19 inhibits proliferation and enhances apoptosis of nephroblastoma cells by regulating the miR-675/TGFBI axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(11):3800–6. DOI: 10.26355/eurev_202206_28947
60. Zhao X.S., Tao N., Zhang C. et al. Long noncoding RNA MIAT acts as an oncogene in Wilms' tumor through regulation of DGCR8. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(23):10257–63. DOI: 10.26355/eurev_201912_19663
61. Liu H., Zhang M., Zhang T. et al. Identification of a ferroptosis-related lncRNA signature with prognosis for Wilms tumor. *Transl Pediatr* 2021;10(10):2418–31. DOI: 10.21037/tp-21-211
62. Yang L.L., Cao G.H., Liu Y.J., Liu C.H. Effect of LncRNA HOTAIR on the proliferation, apoptosis and drug resistance of Wilms tumor cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2021;43(7):769–74. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20191227-00846
63. Teng G.Y., Wang Y.J., Geng M., Jiang Z.P. LncRNA MEG3 inhibits the growth, invasion and migration of Wilms' tumor via Wnt/ β -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(19):9899–907. DOI: 10.26355/eurev_202010_23200
64. Li P., Zhang K., Tang S., Tang W. Knockdown of lncRNA HAGLROS inhibits metastasis and promotes apoptosis in nephroblastoma cells by inhibition of autophagy. *Bioengineered* 2022;13(3):7552–62. DOI: 10.1080/21655979.2021.2023984
65. Zheng H., Li B.H., Liu C. et al. Comprehensive analysis of lncRNA-mediated ceRNA crosstalk and identification of prognostic biomarkers in Wilms' tumor. *Biomed Res Int* 2020;2020:4951692. DOI: 10.1155/2020/4951692
66. Liu C.L., Wang W.H., Sun Y.L. et al. MiR-144-3p inhibits the proliferation and metastasis of pediatric Wilms' tumor cells by regulation Girdin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(22):7671–8. DOI: 10.26355/eurev_201811_16384
67. Chen W., Zhuang J., Gong L. et al. Investigating the dysfunctional pathogenesis of Wilms' tumor through a multidimensional integration strategy. *Ann Transl Med* 2019;7(7):136. DOI: 10.21037/atm.2019.03.37
68. Ludwig N., Werner T.V., Backes C. et al. Combining miRNA and mRNA expression profiles in Wilms tumor subtypes. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):475. DOI: 10.3390/ijms17040475
69. Senanayake U., Das S., Vésely P. et al. miR-192, miR-194, miR-215, miR-200c and miR-141 are downregulated and their common target ACVR2B is strongly expressed in renal childhood neoplasms. *Carcinogenesis* 2012;33(5):1014–21. DOI: 10.1093/carcin/bgs126
70. Drake K.M., Ruteshouser E.C., Natrajan R. et al. Loss of heterozygosity at 2q37 in sporadic Wilms' tumor: putative role for miR-562. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):5985–92.
71. Yu Q., Zheng B., Ji X. et al. miR-378c suppress Wilms tumor development via negatively regulating CAMKK2. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2021;53(6):739–47. DOI: 10.1093/abbs/gmab047
72. Gong Y., Zou B., Chen J. et al. Potential five-MicroRNA signature model for the prediction of prognosis in patients with Wilms tumor. *Med Sci Monit* 2019;25:5435–44. DOI: 10.12659/MSM.916230

ORCID автора / ORCID of author

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.09.2022. **Принята к публикации:** 25.12.2022.

Article submitted: 08.09.2022. **Accepted for publication:** 25.12.2022.

Генетические и эпигенетические особенности немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у больных, инфицированных вирусом папилломы человека: обзор литературы

А.А. Пулатова, С.Н. Димитриади, Д.С. Кутилин, Т.А. Зыкова, А.Н. Шевченко, С.И. Гончаров, В.К. Хван

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

Контакты: Алина Асланхановна Пулатова dr.pulatova05@gmail.com

Инфекционные заболевания и хроническое воспаление – важные факторы риска развития злокачественных опухолей. Одним из ключевых инфекционных агентов, участвующих в онкогенезе, является вирус папилломы человека (ВПЧ). Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря определяется как поверхностная неоплазия, ограниченная слизистой оболочкой. Заболевание отягощено рецидивом в 80 % случаев и прогрессированием в 30 % случаев. Развитие заболевания связано с влиянием различных канцерогенных агентов, включая ВПЧ. В настоящее время выявлена непосредственная взаимосвязь между наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани мочевого пузыря с маркерами пролиферативной активности, ангиогенеза и факторов апоптоза. Все больше исследователей склоняются к причастности вируса к развитию рецидивных форм рака мочевого пузыря и появлению инвазивных, низкодифференцированных форм. Улучшение диагностики и послеоперационного мониторинга немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря невозможно без совершенствования малоинвазивных молекулярных методов. Для этого необходимо понимание молекулярных механизмов влияния ВПЧ на развитие рака мочевого пузыря.

Данный обзор посвящен анализу молекулярных механизмов влияния ВПЧ на течение немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Подробно рассмотрены особенности экспрессии микроРНК у больных с ВПЧ высокого онкогенного риска и немышечно-инвазивным либо мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Описана роль miR-34a, -218, -20a, -424, -200a, -205-5p, -944, -100, -99a, -202, -30a, -145-5p, -195 и -199a-5 в развитии и прогрессировании рака мочевого пузыря. Рассмотрены механизмы нарушения функционирования ключевых клеточных сигнальных путей при интеграции ВПЧ у больных раком мочевого пузыря, включая изменение копияности генов и уровня метилирования.

Тем не менее количество ВПЧ-положительных образцов опухолей, которые, по данным литературы, были всесторонне проанализированы с использованием полногеномных исследований, остается небольшим. Поэтому исследования более крупных когорт пациентов будут полезны для дальнейшей детализации событий интеграции ВПЧ и связанных с ними геномных изменений, а также для изучения клинических проявлений последствия этих изменений. Дальнейшие исследования клинических последствий наблюдаемых геномных изменений необходимы для точной стратификации пациентов для таргетной, лучевой и химиотерапии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирус папилломы человека, микроРНК, копияность генов, уровень метилирования, клиническое проявление

Для цитирования: Пулатова А.А., Димитриади С.Н., Кутилин Д.С. и др. Генетические и эпигенетические особенности немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у больных, инфицированных вирусом папилломы человека: обзор литературы. Онкоурология 2022;18(4):108–119. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-108-119

Genetic and epigenetic characteristics of non-muscle invasive and muscle invasive bladder cancer in patients infected by human papillomavirus: literature review

A.A. Pulatova, S.N. Dimitriadi, D.S. Kutilin, T.A. Zyкова, A.N. Shevchenko, S.I. Goncharov, V.K. Khvan

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Alina Aslankhanovna Pulatova dr.pulatova05@gmail.com

Infectious diseases and chronic inflammation are important risk factors for the development of malignant tumors in humans. One of the key infectious agents involved in human oncogenesis is the human papillomavirus (HPV). Non-muscle invasive bladder cancer is defined as a superficial neoplasia limited to the mucosa, aggravated by recurrence in 80 % of cases and progression in 30 % of cases. The development of this disease is associated with the influence of various carcinogenic agents, including HPV. Currently, a direct relationship has been revealed between the presence of viral DNA in the tumor tissue of the bladder and markers of proliferative activity, angiogenesis, and apoptosis factors. More and more researchers believe in the involvement of the virus in the development of recurrent forms of bladder cancer and the emergence of its invasive/poorly differentiated forms. Improving the diagnosis and postoperative monitoring of non-muscle invasive and muscle invasive bladder cancer is not possible without the improvement of minimally invasive molecular methods, which requires an understanding of the molecular mechanisms of HPV-associated carcinogenesis.

Therefore, this review focuses on the analysis of the molecular mechanisms of HPV effect on progression of non-muscle invasive and muscle invasive bladder cancer. The features of miRNA expression in patients with papillomavirus infection of high oncogenic risk types and non-muscle invasive or muscle invasive bladder cancer are considered in detail. In particular, the role of miR-34a, -218, -20a, -424, -200a, -205-5p, -944, -100, -99a, -202, -30a, -145-5p, -195 and -199a-5 is described in the development and progression of bladder cancer. The mechanisms of disruption in the functioning of key cell signaling pathways during HPV integration in patients with bladder cancer, including changes in gene copy number and methylation level, are also considered.

However, the number of HPV-positive tumor specimens that have been comprehensively analyzed using genome-wide studies in the literature remains small. Larger patient cohorts would be useful to further refine HPV-associated integration events and genomic changes, as well as to study clinical manifestations of the consequences of these alterations. Further research on the clinical implications of the observed genomic changes is needed to accurately stratify patients for targeted therapy, radiation and chemotherapy.

Keywords: bladder cancer, human papillomavirus, microRNA, gene copy number, methylation level, clinical manifestation

For citation: Pulatova A.A., Dimitriadi S.N., Kutlin D.S. et al. Genetic and epigenetic characteristics of non-muscle invasive and muscle invasive bladder cancer in patients infected by human papillomavirus: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):108–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-108-119

Введение

Инфекционные заболевания и хроническое воспаление — важные факторы риска развития опухолей. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), примерно 18 % всех опухолей в мире ассоциированы с инфекционными заболеваниями, вызываемыми бактериями, вирусами и грибами. Более того, инфекционные агенты, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ), участвуют в онкогенезе [1].

Распространенность ВПЧ-инфекции среди женщин в возрасте от 15 до 30 лет варьирует от 1,6 до 41,6 %, в то время как среди мужчин этот показатель значительно выше — до 84 % в возрастной категории от 25 до 40 лет. ВПЧ относится к папилломавирусам, которые, попав в организм, инфицируют базальный слой эпителия, причем наиболее пораженным участком является зона перехода многослойного эпителия в цилиндрический. На сегодняшний день известно, что онкогенные типы ВПЧ приводят к развитию рака шейки матки, влагалища, вульвы, орофарингеальной зоны, аногенитального рака. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, наличие ВПЧ при раке мочевого пузыря (РМП) характеризуется более высокой степенью анаплазии клеток, большей частотой рецидивирования и тенденцией к прогрессии.

В России распространенность РМП составляет 79,9 на 100 тыс. населения, летальность — 14,3 %. На учете состоят 117 318 больных, из них более 5 лет — 64 126. У мужчин РМП выявляется в 4 раза чаще, чем у женщин, что связано с более частым нарушением акта мочеиспускания за счет заболеваний, способствующих застою мочи, и преимущественной занятости на вредных производствах [2].

Улучшение диагностики и послеоперационного мониторинга немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного РМП (НМИРМП и МИРМП соответственно) невозможно без совершенствования малоинвазивных молекулярных методов.

Рак мочевого пузыря: классификация, этиология и эпидемиология

Рак мочевого пузыря — полиэтиологическое заболевание. Существенную роль в развитии РМП играют химические вещества, содержащиеся в моче, оказывающие неблагоприятное (канцерогенное) влияние на уротелий. Как известно, НМИРМП определяется как поверхностная неоплазия, ограниченная слизистой оболочкой (включая стадию T_a, которая представляет собой неинвазивный папиллярный рак, рак *in situ* (T_{is})) и собственной пластинкой слизистой оболочки (T₁) по классификации TNM. Стадия T_a составляет большую

часть НМИРМП (60 %), тогда как T1 и Tis — 30 и 10 % соответственно. Это заболевание отягощено рецидивом в 60–80 % случаев и прогрессированием в 10–30 % случаев в зависимости от стадии опухоли.

После выполнения трансуретральной резекции первичной опухоли при НМИРМП рецидив возникает в 30–60 % случаев, приблизительно у 10–15 % пациентов заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы в течение 5 лет после постановки диагноза. Помимо высокой частоты рецидивов отмечается риск возможного прогрессирования заболевания в виде снижения степени дифференцировки опухоли, что является неблагоприятным прогностическим признаком [3].

Самой распространенной гистологической формой РМП является уротелиальный рак, он составляет от 87 до 96 % выявленных случаев, на 2-м месте — плоскоклеточный рак (3–10 %), аденокарцинома выявляется лишь в 3 % случаев.

В зависимости от степени дифференцировки опухоли выделяют высокодифференцированные (G_1), которые характеризуются легкой структурной и клеточной атипией; умеренно дифференцированные (G_2), отличающиеся от G_1 преимущественно нарастанием структурной атипии, с сохранением некоторых элементов организации; низкодифференцированные (G_3), характеризующиеся выраженным клеточным полиморфизмом с отсутствием полярности, утратой поверхностных клеток, вариабельностью ядерных параметров, многочисленными патологическими митозами.

По некоторым данным, при сравнении групп ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных больных выявлено, что ВПЧ-положительный РМП характеризуется более высокой степенью анаплазии клеток. ДНК ВПЧ 16-го типа (ВПЧ16) в первичной опухоли обнаруживается чаще, чем в рецидивной. Возможно, что ВПЧ16 нередко оказывается вовлеченным в процесс инициации РМП, ВПЧ-положительные клетки опухоли до того, как в ходе лечения их удаляют, непосредственно влияют на микроокружение РМП, в результате чего микроокружение приобретает способность ускорять развитие рецидива из клеток условно нормального уротелия, прилегавшего к удаленной впоследствии опухоли [4].

Что касается факторов апоптоза, то наиболее сильные корреляционные связи были получены при наличии у пациентов ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска. По данным исследования кафедры патологии человека Медицинского университета Вакаяма (Япония), в 12 ВПЧ-положительных случаях, подтвержденных RISH (RNA *in situ* hybridization — метод гибридизации, при котором используется меченая комплементарная ДНК, РНК или модифицированная цепь нуклеиновых кислот для локализации определенной последовательности ДНК или РНК в части или участке ткани), были выявлены

опухоли высокой степени злокачественности. Среди них 75 % (9/12) были мышечно-инвазивными или метастатическими [5].

Любое онкологическое заболевание предполагает наличие каких-либо хромосомных или генетических изменений в структуре клетки. Под изменениями предполагаются хромосомные, при которых теряется или прибавляется хромосомный материал целых хромосом или их плеч, и точковые мутации в генах в виде замены одного нуклеотида на другой.

Известно, что при РМП имеет место высокая частота мутаций в генах *FGFR3* и *HRAS*, определяющаяся в неинвазивном поверхностном РМП. Мутации в этих генах, которые активируют канцерогенез, признаны основными молекулярно-генетическими маркерами неинвазивного РМП. Гиперэкспрессия белка *FGFR3* воздействует на клеточную трансформацию и усиливает экспрессию митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), похожий эффект происходит и при активации *HRAS*. Помимо *FGFR3* в уротелиальных карциномах гиперэкспрессируются и другие рецепторные тирозинкиназы, например рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) и *ERBB2* (также известный как HER2). В противоположность НМИРМП при МИРМП чаще выявляется повреждение генов-супрессоров опухолевого роста *TP53*, *RB1* и *PTEN* [6].

Существует утверждение, что свойства уротелиальной карциномы как злокачественной опухоли обусловлены клональной экспансией опухолевых стволовых клеток (ОСК), которые размножаются путем асимметричной дифференцировки, перерождаясь в гетерогенные линии раковых клеток. ОСК мочевого пузыря отличаются по свойствам образования колоний, самообновлению, скорости пролиферации и экспрессии генов, связанных с ОСК, обладают уникальным набором генетических и эпигенетических признаков. Так, в уротелиальных ОСК могут встречаться мутации генов *FGFR3* или *TP53*.

Описаны параллельные пути канцерогенеза уротелиальной карциномы: 1) мутации генов *FGFR3* и *TP53* характеризуют 2 различных пути канцерогенеза; 2) канцерогенез НМИРМП связан с мутацией *FGFR3*, обнаруживающейся в экзонах 7, 10 и 15; 3) мутация *FGFR3* может быть связана с низкой частотой рецидивов поверхностной папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности; 4) мутация *TP53* связана с уротелиальной карциномой высокой степени злокачественности (G_2 – G_3), инвазивным характером ее роста и повышенным риском рецидива.

Большинство случаев МИРМП возникает из карциномы *in situ*, плоского поверхностного поражения уротелия с мутациями *TP53*. В большинстве случаев при эндоскопическом лечении происходит удаление дифференцированных клеток, более чувствительных к терапии, чем ОСК, но пролиферация и клональная

экспансия в том числе «ускользнувших» ОСК приводят к повторным злокачественным новообразованиям. Таким образом, ОСК при уротелиальной карциноме: 1) являются источником рецидива опухоли после удаления первичного очага; 2) локализованы в участках уротелия, вне основного очага опухоли; 3) имеют общий генотип с различными фенотипическими проявлениями (общий генотип ОСК и уротелиальной карциномы) [7].

Молекулярные особенности немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на фоне инфицирования вирусом папилломы человека

Молекулярные изменения в эпителиальных клетках при инфицировании ВПЧ. В некоторых исследованиях была выявлена непосредственная связь наличия вирусных ДНК в опухолевой ткани мочевого пузыря с маркерами пролиферативной активности, ангиогенеза и факторов апоптоза. ВПЧ является предиктором таких онкологических заболеваний, как рак шейки матки, влагалища, вульвы, орофарингеальной зоны, аногенитальный рак [8]. К 1983 г. ДНК ВПЧ16 и ВПЧ18 была успешно выделена из биоптатов рака шейки матки [9], но многие молекулярные механизмы, с помощью которых эти вирусы вызывают рак, до сих пор не выяснены [10], как и значение ВПЧ-инфекции в качестве прогностического фактора выживаемости больных раком.

ВПЧ — распространенная и очень вариабельная группа вирусов, имеющая онкогенный потенциал. ВПЧ представляет собой двухцепочечный кольцевой ДНК-вирус с тропизмом к плоскоклеточному эпителию. ВПЧ передается при тесном контакте с инфицированным или пораженным эпителием. Вирусы оказывают на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования — папилломы и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Трансформирующее воздействие вызывает дисплазии тяжелой степени, прогрессирующее развитие которых приводит к раку.

Папилломавирусы представляют собой небольшие икосаэдрические вирусы без оболочки, геном которых представляет собой кольцевую двухцепочечную ДНК длиной приблизительно 8 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.) [11]. При инфицировании геном ВПЧ транспортируется в ядро клетки, где происходит репликация большого количества копий ДНК вируса и экспрессируется от 8 до 10 белковых продуктов (L1, L2 — структурные белки вириона; E1—E7 — ранние вирусные белки, которые контролируют функции репродукции; E6 и E7 нацелены на многочисленные клеточные сигнальные пути, такие как p53 и pRB, что способствует immortalization клеток, обеспечивая среду, подходящую для репликации вируса) (рис. 1). На рис. 1 представлен обзор сайтов интеграции в геном человека, выявленных в недавних исследованиях.

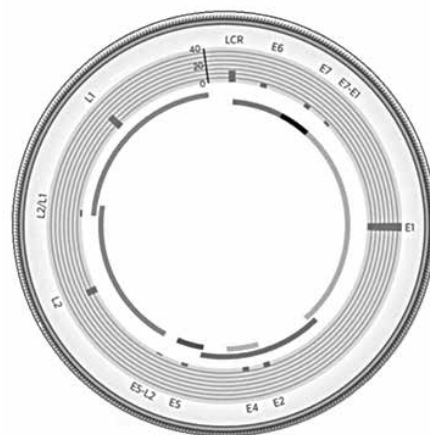


Рис. 1. Распределение точек разрыва в геноме ВПЧ (основано на данных о ВПЧ-положительном первичном плоскоклеточном раке головы и шеи [12]). ВПЧ — вирус папилломы человека

Fig. 1. Distribution of breakpoints in the HPV genome (based on HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma primary [12]). HPV — human papillomavirus

Вирус также имеет механизмы уклонения от иммунного ответа хозяина. К ним относятся экспрессия вирусных белков на высоких уровнях только в верхних эпителиальных слоях, где иммунный надзор ограничен, и нелитическое высвобождение вирионов без значительной виремии в результате естественного эпителиального процесса отщепления. Персистирующая инфекция ВПЧ вызывает нестабильность генома и локальное подавление иммунитета, что может привести как к накоплению геномных изменений в клетке-хозяине, так и к интеграции вирусного генома в геном хозяина. Эти изменения, обеспечивающие неконтролируемую пролиферацию клеток, в итоге и могут привести к канцерогенезу.

Во время инфекции геномы ВПЧ обнаруживаются в ядре в виде эписом (кольцевая, внехромосомная ДНК). Согласно одной из теорий, интеграция нарушает открытую рамку считывания белка E2, который подавляет экспрессию E6 и E7, тем самым повышается синтез этих онкобелков. Интеграция вируса в геном клетки трансформирует ее и активирует пролиферацию. Многократное копирование при интеграции генов *NR4A2*, *RAD51B* и *TP63* способствует появлению атипичных форм этих белков; это наблюдаются как при ВПЧ-положительном плоскоклеточном раке головы и шеи, так и при раке шейки матки. Дополнительные геномные изменения включают мутации *PIK3CA* (и других членов пути PI3K), изменения в рецепторных тирозинкиназах (в первую очередь *FGFR2* и *FGFR3* при ВПЧ-положительном плоскоклеточном раке головы и шеи и *ERBB2* при плоскоклеточной карциноме шейки матки). Перечень генов, подверженных соматическим мутациям из-за интеграции ВПЧ, представлен в таблице. Интеграция ВПЧ или дополнительные генетические изменения могут приводить

к канцерогенезу независимо от усиленной экспрессии E6 и E7, и в некоторых случаях для развития рака достаточно конститутивной, а не усиленной экспрессии E6/E7 [13].

В настоящее время этиологическая роль ВПЧ высокого онкогенного риска при плоскоклеточном раке шейки матки и раке верхних дыхательных путей считается доказанной. В одном из исследований продемонстрирована

Гены с рекуррентными соматическими мутациями при раке мочевого пузыря и вирусе папилломы человека высокого онкогенного риска

Genes with recurrent somatic mutations in bladder cancer and high-risk human papillomavirus

Ген Gene	Описание Description	Приблизительная частота, % Approximate frequency, %
<i>PIK3CA</i>	Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, каталитическая субъединица альфа Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha	22–56
<i>TRAF3</i>	Фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 3 TNF receptor-associated factor 3	22
<i>TP63</i>	Опухолевый белок p63 Tumor protein p63	28
<i>FGFR3</i>	Рецептор фактора роста фибробластов 3 Fibroblast growth factor receptor 3	11–14
<i>MLL3</i>	Лизин (K)-специфическая метилтрансфераза 2C Lysine (K)-specific methyltransferase 2C	10
<i>MLL2</i>	Лизин (K)-специфическая метилтрансфераза 2B Lysine (K)-specific methyltransferase 2B	10
<i>FLG</i>	Филаггрин Filaggrin	12
<i>NOTCH1</i>	Notch 1	8–17
<i>DDX3X</i>	DEAD (аспартат-глутамат-аланин-аспартат)-бокс хеликазы 3, X-сцепленная DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box helicase 3, X-linked	8
<i>KRAS</i>	Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	6
<i>CYLD</i>	Цилиндроматоз (синдром тюрбанной опухоли) Cylindromatosis (turban tumor syndrome)	6
<i>EGFR</i>	Рецептор эпидермального фактора роста Epidermal growth factor receptor	6
<i>PTEN</i>	Гомолог фосфатазы и тензина Phosphatase and tensin homolog	6
<i>DDR2</i>	Рецептор домена дискоидина 2 Discoidin domain receptor 2	2–6
<i>EP300</i>	E1A-связывающий белок p300 E1A binding protein p300	16
<i>FBXW7</i>	Содержащий F-бокс и повторяющийся домен WD 7 F-box and WD repeat domain containing 7	15
<i>HLA-B</i>	Главный комплекс гистосовместимости, класс IB Major histocompatibility complex, class IB	9
<i>TP53</i>	Опухолевый белок p53 Tumor protein p53	9
<i>MAPK1</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа 1 Mitogen-activated protein kinase 1	8
<i>STK11</i>	Серин-треониновая киназа 11 Serine/threonine kinase 11	4
<i>ELF3</i>	E74-подобный фактор 3 E74-like factor 3	13
<i>CBFB</i>	Корсвязывающий фактор, субъединица бета Core binding factor, beta subunit	8

связь экспрессии онкобелка E6 ВПЧ16 и гена *АРОВЕСЗВ* с плохим прогнозом уротелиального рака верхних мочевых путей [14]. Вместе с тем появились публикации, указывающие на влияние ВПЧ на течение РМП. Так, результаты опубликованного в 2022 г. мета-анализа демонстрируют ухудшение прогноза течения РМП у ВПЧ-инфицированных пациентов [15], в другой публикации указана определенная этиологическая роль ВПЧ-инфицирования в развитии РМП [16]. В определенной степени сходное мнение высказывает другая группа исследователей [17]. Вместе с тем следует упомянуть о результатах исследования, ставящих под сомнение тезис об этиологической роли ВПЧ в развитии РМП [18]. В то же время необходимо отметить, что использование различных методик исследования может оказать влияние на информативность результатов, характеризующих возможное влияние инфицирования ВПЧ на течение РМП.

Особенности экспрессии микроРНК у больных НМИРМП и МИРМП на фоне инфицирования ВПЧ. МикроРНК представляют собой небольшие (19–25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов, главным образом путем связывания с мотивами последовательностей, расположенными в 3'-нетранслируемой области транскриптов микроРНК. Некоторые микроРНК обладают онкогенной активностью или являются супрессорами опухолей и играют фундаментальную роль в развитии, прогрессировании и распространении рака [19].

Было показано, что белок E6, кодируемый ВПЧ высокого онкогенного риска, подавляет экспрессию miR-34a и miR-218 (опухолевые супрессоры), таким образом вызывая сверхэкспрессию целевого гена *ламинаина 5β3 (LAMB3)* в клетках плоскоклеточного рака шейки матки [20]. Кроме этого, было продемонстрировано, что ВПЧ E6 активирует miR-20a, тем самым усиливая клеточную пролиферацию с помощью активации пути AKT/p38 и рост опухоли посредством подавления экспрессии гена-мишени *PDCD6* [21]. Было также показано, что белок E6 увеличивает уровень miR-20b, что, в свою очередь, ингибирует экспрессию супрессора метастазирования *TIMP-2* и способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (epithelial-mesenchymal transition, EMT), миграции и инвазии клеток рака шейки матки [22]. Онкобелки E6 и E7 подавляют экспрессию miR-424 в ВПЧ16- и ВПЧ31-положительных клетках, вызывая повышенную экспрессию его гена-мишени *CHK1*, кодирующего фактор репарации ДНК.

Интеграция ДНК ВПЧ в геном хозяина с нарушением вирусного гена *E2* и хромосомных локусов хозяина является критическим событием в развитии и прогрессировании рака. Некоторые гены микроРНК локализованы в сайтах, где происходит интеграция ДНК ВПЧ. Белки, кодируемые ВПЧ, могут влиять

на экспрессию микроРНК хозяина. Белки E6 и E7, кодируемые ВПЧ, модулируют экспрессию ДНК-метилтрансфераз, ферментов, регулирующих экспрессию генов путем метилирования их промоторных областей [23]. Это событие влияет на уровни экспрессии нескольких микроРНК. Р. Mandal и соавт. сообщили, что биоптаты рака шейки матки, несущие интегрированные или эписомальные геномы ВПЧ16, имеют общую сигнатуру экспрессии miR-200a, связанную с генотипом ВПЧ16. Наоборот, подавление miR-181c и экспрессия ее гена-мишени *CKS1B* наблюдались только в случаях, несущих эписомы ВПЧ16, но не в опухолевых тканях с интегрированным вирусом [24]. Следовательно, miR-200a и miR-181c могут представлять собой полезные биомаркеры прогрессирования заболевания.

Геном ВПЧ кодирует ВПЧ16-miR-N1-1 и ВПЧ16-miR-N2-1, которые способны нацеливаться на критически важные клеточные гены, включая гены, регулирующие прогрессирование клеточного цикла, миграцию и иммунологический ответ [25]. С другой стороны, было показано, что miR-375 подавляет экспрессию ВПЧ E6 и E7 и вызывает повышенные уровни p53 и p21, более высокую активность каспазы 3 и каспазы 9, подавление E6AP, IGF-1R, циклина D1 и экспрессии сурвивина [26].

В Атласе генома рака (Cancer Genome Atlas, TCGA) представлен анализ мутаций, изменений числа копий генов, метилирования ДНК, РНК/микроРНК и экспрессии белков для SCC (squamous cell carcinoma antigen — онкомаркер плоскоклеточного рака) из 5 отдельных участков, включая рак легкого, головы и шеи, пищевода, шейки матки и плоскоклеточный РМП. Были выявлены отдельные геномные изменения в этих опухолях, представляющие потенциальный биологический или терапевтический интерес, связанные с употреблением табака и инфекцией ВПЧ [27].

ВПЧ-положительные и -отрицательные опухоли содержат отчетливые изменения в путях апоптоза и выживания клеток. Ранее было показано, что редкие герминальные геномные изменения в сигнальных путях FANCD-*BRCA* ассоциированы с экстремальным риском развития плоскоклеточного рака головы и шеи и желудочно-кишечного тракта и восприимчивостью к инфекции ВПЧ, но связь с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком является спорной [28]. Дефекты FANCD-*BRCA* связаны с повышенной чувствительностью к стандартным методам лечения, повреждающим ДНК, что потенциально помогает объяснить относительную чувствительность некоторых ВПЧ-положительных опухолей к химиолучевой терапии и возможность их деэскалации.

Кроме этого, идентифицированы микроРНК, которые по-разному экспрессируются в опухолях SCC ($n = 1381$) по сравнению с опухолями без SCC ($n = 9436$).

Из них были выделены 2 микроРНК с наибольшими изменениями при SCC — miR-205-5p и miR-944, а также набор микроРНК, включающий miR-200a-с-5/3p, -141-5/3p и -429, которые демонстрировали снижение экспрессии, ассоциированное с повышенным показателем ЕМТ. Для этих микроРНК идентифицировали значительное количество генов, используя miRTarBase. Примечательно, что уровни экспрессии miR-205-5p, а также miR-200/141 и miR-429 отрицательно коррелировали с факторами транскрипции *EMT*, *ZEB1* и *ZEB2*. Другие мишени miR-205-5p, потенциально связанные с *EMT*, включали фактор роста соединительной ткани (CTGF), богатый цистеином белок 61 (CYR61) и инозитолфосфатазу INPPL1 (SHIP2), которая участвует в деградации внеклеточного матрикса (ECM). Связанные с *EMT* микроРНК генов *ZEB2*, *CTGF* и *CYR61* группируются вместе в кластеры с микроРНК плоскоклеточного рака легкого, головы и шеи [29]. Известно, что микроРНК имеют aberrantную экспрессию при РМП и оказывают влияние на гены, участвующие в 2 молекулярных путях. В частности, это гены *FGFR3* и *TP53*. В многочисленных исследованиях идентифицированы микроРНК, экспрессия которых зависит от гистологической стадии дифференцировки [27].

В опухолях микроРНК с пониженной экспрессией считаются кандидатами в супрессоры опухоли, тогда как микроРНК с повышенной экспрессией могут играть стимулирующую роль в прогрессировании рака. К потенциальным супрессорам РМП относят miR-100, -99a, -202 и -30a. Было показано, что некоторые микроРНК, включая miR-145-5p, -195 и -199a-5p, ингибируют пролиферацию или индуцируют апоптоз клеток РМП. MiR-145-5p, по-видимому, играет ключевую роль в качестве супрессора опухолей, нацеливаясь на N-кадгерин и его нижележащую эффекторную матричную металлопротеиназу 9, и это наиболее часто регистрируемая микроРНК с пониженной экспрессией при РМП. MiR-205-5p, -182-5p, -130b-3p, -10a-5p, -21-5p и -20a-5p в основном сверхэкспрессируются в ткани РМП. Они способствуют пролиферации, миграции и инвазии, а также ингибируют апоптоз клеток РМП. Потенциальной мишенью для miR-130b-3p и miR-205-5p является ген *PTEN*, для miR-182-5p — *SMAD4*, для miR-10a-5p — *FGFR3*. Сверхэкспрессия miR-21-5p связана с инактивацией *TP53*, инвазией и прогрессией опухоли [27].

Один вид микроРНК способен осуществлять контроль над экспрессией множества генов-мишеней, при этом экспрессия одного гена может контролироваться множеством микроРНК. В одном из исследований сравнили экспрессию микроРНК в неопухолевой и опухолевой тканях мочевого пузыря и идентифицировали 3 микроРНК с пониженной экспрессией (miR-205-5p, -182-5p и -145-5p) и 2 — с повышенной (miR-20a-5p и miR-130b-3p). Сверхэкспрессия

miR-145-5p ингибирует пролиферацию и миграцию клеток при РМП. Более того, было обнаружено, что подавление экспрессии miR-145-5p, непосредственно таргетирующей на ген *TAGLN2*, приводит к его повышенной экспрессии, что способствует пролиферации и миграции клеток.

Во многих научных разработках микроРНК применяются как прогностические маркеры РМП. Так, T. Moisoiu и соавт. выявили несколько микроРНК, включая miR-205-5p и miR-20a-5p, атипичная экспрессия которых имела существенную связь с прогрессированием в НМИРМП [29]. Некоторые из известных мишеней miR-205-5p включают *ZEB1/2*, *PTEN* и *VEGFA*. Соответственно, экспрессия miR-205-5p связана регуляцией ЕМТ. Результаты, полученные другими авторами, не совпадали из-за ряда факторов, например, таких как различия в выбранных методах исследования. В некоторых исследованиях обнаружено, что miR-205-5p имеет высокую экспрессию при стадиях pT2–3 РМП и сверхэкспрессия miR-10a-5p связана с более короткой безрецидивной и общей выживаемостью. Также есть данные, которые не подтвердили статистическую значимость различий в экспрессии miR-205-5p между образцами нормальной и опухолевой тканей, но обнаружили статистически значимое снижение экспрессии miR-130b-3p [30].

Нарушение функционирования ключевых клеточных сигнальных путей при интеграции вируса папилломы человека у больных раком мочевого пузыря

Описано несколько механизмов, с помощью которых интеграция ВПЧ может давать избирательное преимущество опухолевым клеткам (рис. 2). Первый из них — потеря функции в результате интеграции в структуру генетического локуса. М. Parfenov и соавт. идентифицировали 3 события интеграции в одном и том же образце первичной опухоли в интроне 8 гена *RAD51B* на хромосоме 14 [12]. *RAD51B* является компонентом пути репарации двухцепочечных разрывов ДНК, а потеря этого гена может способствовать нестабильности генома. Интеграция привела к 28-кратной амплификации сегмента интрона 8 длиной 42 т.п.н. вместе с частями вирусного генома. Химерная конструкция была закольцована, и альтернативный *RAD51B* начал экспрессировать свои транскрипты, которые были нефункциональными. Интересно, что интеграция этого гена также была отмечена в нескольких образцах рака шейки матки А.І. Ojesina и соавт. в связи с интеграциями ВПЧ16, ВПЧ18 и ВПЧ52 [31]. Точно так же описана интеграция в ген-супрессор опухоли *ETS2* с делецией экзонов 7 и 8 в месте интеграции, что приводит к появлению укороченных форм белка ETS2 [12].

Второй механизм, с помощью которого интеграция может привести к нарушению регуляции ключевых

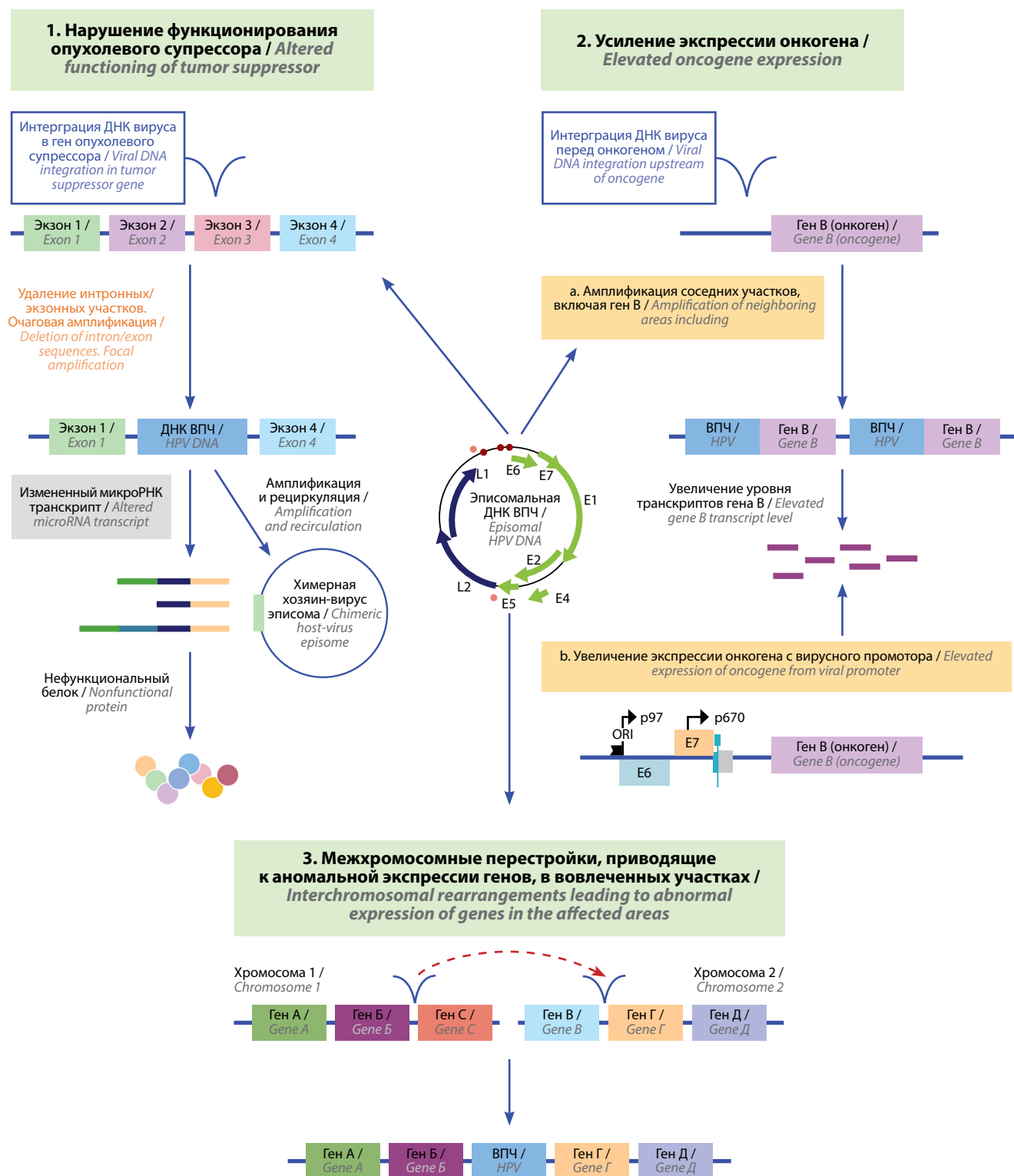


Рис. 2. Механизмы, с помощью которых интеграция ВПЧ может привести к нарушению регуляции экспрессии ключевых генов клеток: 1 – потеря функциональности гена-супрессора опухоли; 2а – амплификация онкогена, 2б – усиление экспрессии онкогена с вирусного промотора; 3 – обширные внутри- или межхромосомные перестройки, приводящие к измененной экспрессии множества генов в вовлеченных областях. ВПЧ – вирус папилломы человека

Fig. 2. Mechanisms by which HPV integration can lead to dysregulation of expression of key cell genes: 1 – loss of tumor suppressor gene functionality; 2a – oncogene amplification, 2b – upregulation of oncogene expression from the viral promoter; 3 – extensive intra- or interchromosomal rearrangements resulting in altered expression of multiple genes in the involved regions. HPV – human papillomavirus

клеточных генов, заключается в амплификации и последующей гиперэкспрессии этих генов. В одном из примеров ВПЧ интегрировался выше онкогена *NR4A2*, что привело к 284-кратной амплификации геномной области размером 75 т.п.н., охватывающей ген *NR4A2*, и сверхэкспрессии *NR4A2*. Эта опухоль демонстрировала низкие уровни E6 и E7, позволяя предположить, что в этом случае для онкогенеза были нужны иные факторы [31].

Наконец, интеграция ВПЧ связана с внутри- и межхромосомными перестройками (см. рис. 2). М. Parfenov и соавт. описали случай, при котором произошла перестройка между хромосомами 3 и 13 рядом с местом интеграции. Интеграция была в межгенной области, однако транслокация затрагивала область хромосомы 3, содержащую *TPRG1* и *TP63*, а на хромосоме 13 — ген Krüppel-подобного фактора 5 (*KLF5*). Области, вовлеченные в перестройку, были амплифицированы, что привело к увеличению экспрессии *KLF5*, *TP63* и *TPRG1* [12]. Следует отметить, что *KLF5* является фактором транскрипции, который, как известно, регулирует пролиферацию и участвует в развитии ряда типов рака [32]. *TP63* — транскрипционный фактор, который играет ключевую роль в развитии эпителия и считается важным онкогеном при плоскоклеточном раке [33].

Интересно, что М. Parfenov и соавт. также показали, что профили метилирования ДНК различаются для ВПЧ-положительных опухолей с интеграцией по сравнению с таковыми без интеграции [12]. Некоторыми из дифференциально метилированных генов были супрессоры опухолей *BARX2* и *IRX4*, а также онкогены *SIM2* и *CTSE*. Механизм, с помощью которого интеграция изменяет профиль метилирования, еще предстоит выяснить.

Солокализация интеграций ВПЧ с изменениями, которые могут привести к потере или усилению функции ключевых онкоассоциированных генов, в частности наличие рекуррентной интеграции в специфических генах, убедительно свидетельствует о том, что интеграция способствует онкогенезу. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы более полно охарактеризовать и подтвердить влияние интеграции ВПЧ на эти гены.

В нескольких исследованиях было отмечено, что интеграции ВПЧ ассоциированы с соматическим изменением (вариацией) числа копий (CNV), включая очаговые амплификации, делеции, внутри- и межхромосомные транслокации [34]. CNV — вид генетического полиморфизма, результатом которого является уменьшение или увеличение количества копий определенного гена, а следовательно, снижение или увеличение экспрессии продукта этого гена [35]. К. Akagi и соавт. обнаружили интегранты ВПЧ в областях амплификации (от 1,5-кратного увеличения в клетках HMS001 до 58-кратного увеличения в клетках UPCI:SCC090),

а также в областях с делециями (от 487 п.н. в HMS001 до 234 т.п.н. в хромосоме 3 UPCI:SCC090). Авторы также заметили, что инсерционные точки разрыва ВПЧ часто группируются вместе. К. Akagi и соавт. предложили петлевую модель для объяснения амплификации и перегруппировок, отмеченных в сайтах интеграции. В этой модели происходят разрыв генома хозяина, интеграция линейного генома ВПЧ, временное образование кольцевой ДНК, содержащей последовательности как хозяина, так и вируса, амплификация этой матрицы по типу «катящегося кольца» и образование интегрированных конкатемеров последовательностей вирус–хозяин [34]. М. Parfenov и соавт. также отметили случаи амплификации, которые свидетельствовали о рестрикции с последующей циркуляризацией интегрированного вируса и соседних геномных последовательностей генома хозяина и поддержание «слитого» генома вируса и хозяина в виде эписомы [12]. Упомянутые группы авторов обнаружили экспрессию локусов (транскрипты) с циркуляризованного фрагмента, полученного при слиянии геномов вируса и хозяина [12, 34].

Анализ связи интеграции ВПЧ с клиническим исходом или другими клиническими особенностями (анатомическая локализация, стадия опухоли, возраст, статус курения) не показал статистически значимых ассоциаций; однако размер выборки был весьма ограничен. Н. J. Shin и соавт. обнаружили тенденцию к снижению безрецидивной выживаемости у пациенток с раком шейки матки, получавших лучевую терапию, с интегрированными формами ВПЧ по сравнению с пациентками с эписомальным ВПЧ [36]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимосвязи между физическим статусом ВПЧ (интегрированный, эписомальный или смешанный) и клиническим исходом.

Исследования, обсуждаемые в данном обзоре, позволили лучше понять геномный ландшафт опухолей мочевого пузыря, связанных с ВПЧ. Тем не менее размер выборки, исследованной на сегодняшний день, остается небольшим. Важно подчеркнуть гетерогенность опухолей, связанных с ВПЧ, в отношении клинического поведения. Геномный ландшафт РМП на фоне инфицирования ВПЧ, описанный здесь, согласуется с данными предыдущих исследований хромосомных изменений [37], паттернов экспрессии генов и микроРНК [38], которые демонстрируют сходство и различия между ВПЧ-положительными опухолями разных нозологий. Некоторые из описанных в обзоре изменений были вовлечены не только в образование опухоли, но также в ответ на терапию и как таковые могут служить прогностическими биомаркерами. Другие идентифицированные геномные изменения являются терапевтически мишенями, например мутации *PI3K* и *FGFR*. Важно отметить, что это может снизить токсичность химиолучевой терапии и последствия, связанные с этим лечением [39].

Заключение

Заражение ВПЧ и последующая экспрессия вирусного белка создают условия для репликации вируса, в результате чего кератиноциты поддерживаются в пролиферативном состоянии, а иммунная система подавляется. Это также приводит к интеграции вирусов и накоплению генетических изменений с последующим образованием опухолей. Интеграция влияет как на вирусный геном, так и на геном хозяина, вероятно, оказывая дополнительное неопластическое избирательное давление посредством одного или нескольких из следующих механизмов:

- усиление экспрессии вирусных онкопротеинов;
- изменение критических клеточных генов (приводящее к усилению экспрессии онкогенных белков, снижению экспрессии белков-супрессоров опухолей, изменению механизмов репарации ДНК или модуляции иммунной системы);
- изменение глобального метилирования промоторов и транскрипции.

Всесторонняя характеристика геномных изменений при раке, связанном с ВПЧ, выявила множество

потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней. Тем не менее количество ВПЧ-положительных образцов опухолей, которые были всесторонне проанализированы с использованием полногеномных исследований, остается небольшим. Поэтому исследования более крупных когорт пациентов будут полезны для дальнейшей детализации событий интеграции ВПЧ и связанных с ними геномных изменений, а также для изучения их клинических проявлений. Более подробные исследования функционального влияния интеграции ВПЧ на различные клеточные белки будут полезны для характеристики клеточных путей, которые становятся нерегулируемыми, и определения их влияния на прогрессию опухоли. Также необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, как возникают различные паттерны метилирования при раке, ассоциированном с ВПЧ, по сравнению с раком без ВПЧ, и влияние этих паттернов на биологию опухоли и клинические исходы. Дальнейшие исследования клинических последствий наблюдаемых геномных изменений будут необходимы для точной стратификации пациентов для таргетной, лучевой и химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции. *Онкоурология* 2018;14(2):142–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154
Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. et al. Immunohistochemical characteristics of bladder cancer in patients with viruspositive tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):142–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. Пшихачев А.М., Михалева Л.М., Гусниев М.А. и др. Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы). *Онкоурология* 2021;17(1):134–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141
Pshikhachev A.M., Mikhaleva L.M., Gusniev M.A. et al. Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):134–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В. и др. Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска и рак мочевого пузыря. *Урология* 2017;(3):60–6.
Loran O.B., Sinyakova L.A., Gundorova L.V. et al. High oncogenic risk human papillomavirus and urinary bladder cancer. *Urologiya = Urology* 2017;(3):60–6. (In Russ.).
5. Musangile F.Y., Matsuzaki I., Okodo M. et al. Detection of HPV infection in urothelial carcinoma using RNAscope: Clinicopathological characterization. *Cancer Med* 2021;10(16):5534–44. DOI: 10.1002/cam4.4091
6. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. *Альманах клинической медицины* 2015;(41):79–88. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88
Nemtsova M.V., Kushlinskiy N.E. The molecular pathogenesis of bladder cancer. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2015;(41):79–88. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88
7. Старцев В.Ю., Балашов А.Е., Мерзляков А.С. и др. Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека. *Онкоурология* 2021;17(3):130–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139
Startsev V.Yu., Balashov A.E., Merzlyakov A.S. et al. Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):130–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139
8. Della Torre G., Pilotti S., De Palo G., Rilke F. Viral particles in cervical condylomatous lesions. *Tumori* 1978;64(5):549–53. DOI: 10.1177/030089167806400513
9. Boshart M., Gissmann L., Ikenberg H. et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 1984;3(5):1151–7. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1984.tb01944.x

10. Smith N.J., Fenton T.R. The APOBEC3 genes and their role in cancer: insights from human papillomavirus. *J Mol Endocrinol* 2019;62(4):R269–87. DOI: 10.1530/JME-19-0011
11. Scarth J.A., Patterson M.R., Morgan E.L., Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *J Gen Virol* 2021;102(3):001540. DOI: 10.1099/jgv.0.001540
12. Parfenov M., Pedamallu C.S., Gehlenborg N. et al. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(43):15544–9. DOI: 10.1073/pnas.1416074111
13. Rusan M., Li Y.Y., Hammerman P.S. Genomic landscape of human papillomavirus-associated cancers. *Clin Cancer Res* 2015;21(9):2009–19. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1101
14. He L., Yang B., Jian D. et al. Prognostic value of HPV E6 and *APOBEC3B* in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Dis Markers* 2022;2022:2147494. DOI: 10.1155/2022/2147494
15. Sun J.X., Xu J.Z., Liu C.Q. et al. The association between human papillomavirus and bladder cancer: evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. *J Med Virol* 2022. DOI: 10.1002/jmv.28208
16. Muresu N., Di Lorenzo B., Saderi L. et al. Prevalence of human papilloma virus infection in bladder cancer: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(7):1759. DOI: 10.3390/diagnostics12071759
17. Khatami A., Salavatih Z., Razizadeh M.H. et al. Bladder cancer and human papillomavirus association: a systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer* 2022;17(1):3. DOI: 10.1186/s13027-022-00415-5
18. Collins K., Hwang M., Hamza A., Rao P. Prevalence of high-risk human papillomavirus in primary squamous cell carcinoma of urinary bladder. *Pathol Res Pract* 2020;216(9):153084. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153084
19. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Кутилин Д.С. Дифференциальная экспрессия микроРНК и их генов-мишеней при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях разной степени тяжести. *Успехи молекулярной онкологии* 2020;7(2):47–61. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-2-47-61
20. Martinez I., Gardiner A.S., Board K.F. et al. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells. *Oncogene* 2008;27(18):2575–82. DOI: 10.1038/sj.onc.1210919
21. Liu X. Up-regulation of miR-20a by HPV16 E6 exerts growth-promoting effects by targeting *PDCD6* in cervical carcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2018;102:996–1002. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.154
22. Cheng Y., Geng L., Zhao L. et al. Human papillomavirus E6-regulated microRNA-20b promotes invasion in cervical cancer by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase 2. *Mol Med Rep* 2017;16:5464–70. DOI: 10.3892/mmr.2017.7231
23. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Кутилин Д.С. МикроРНК как маркеры прогрессирования предраковых заболеваний в рак шейки матки. *Современные проблемы науки и образования* 2020;(1):98–9. DOI: 10.17513/spno.29529
24. Mandal P., Saha S.S., Sen S. et al. Cervical cancer subtypes harbouring integrated and/or episomal HPV16 portray distinct molecular phenotypes based on transcriptome profiling of mRNAs and miRNAs. *Cell Death Discov* 2019;5:81. DOI: 10.1038/s41420-019-0154-x
25. Qian K., Pietila T., Ronty M. et al. Identification and validation of human papillomavirus encoded microRNAs. *PLoS One* 2013;8:e70202. DOI: 10.1371/journal.pone.0070202
26. Tomesello M.L., Faraonio R., Buonaguro L. et al. The role of microRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs in cervical cancer. *Front Oncol* 2020;10:150. DOI: 10.3389/fonc.2020.00150
27. Borkowska E.M., Konecki T., Pietrusiński M. et al. MicroRNAs which can prognosticate aggressiveness of bladder cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(10):1551. DOI: 10.3390/cancers11101551
28. Alter B.P., Giri N., Savage S.A. et al. Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer* 2013;133(6):1513–5. DOI: 10.1002/ijc.28157
29. Moisoiu T., Dragomir M.P., Iancu S.D. et al. Combined miRNA and SERS urine liquid biopsy for the point-of-care diagnosis and molecular stratification of bladder cancer. *Mol Med* 2022;28(1):39. DOI: 10.1186/s10020-022-00462-z
30. Campbell J.D., Yau C., Bowlby R. et al. Genomic, pathway network, and immunologic features distinguishing squamous carcinomas. *Cell Rep* 2018;23(1):194–212.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.063
31. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014;506(7488):371–5. DOI: 10.1038/nature12881
32. McConnell B.B., Ghaleb A.M., Nandan M.O., Yang V.W. The diverse functions of Kruppel-like factors 4 and 5 in epithelial biology and pathobiology. *Bioessays* 2007;29:549–57. DOI: 10.1002/bies.20581
33. Graziano V., De Laurenzi V. Role of p63 in cancer development. *Biochim Biophys Acta* 2011;1816(1):57–66. DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.04.002
34. Akagi K., Li J., Broutian T.R. et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res* 2014;24(2):185–99. DOI: 10.1101/gr.164806.113
35. Цандекова М.Р., Порханова Н.В., Кит О.И., Кутилин Д.С. Малоинвазивная молекулярная диагностика серозной аденокарциномы яичника высокой и низкой степени злокачественности. *Онкогинекология* 2021;(4(40)):35–49.
36. Tsandekova M.R., Porkhanova N.V., Kit O.I., Kutilin D.S. Minimally invasive molecular diagnostics of high-grade and low-grade serous adenocarcinoma of the ovarian. *Oncogynecologiya = Oncogynecology* 2021;(4(40)):35–49. (In Russ.).
37. Shin H.J., Joo J., Yoon J.H. et al. Physical status of human papillomavirus integration in cervical cancer is associated with treatment outcome of the patients treated with radiotherapy. *PLoS One* 2014;9(1):e78995. DOI: 10.1371/journal.pone.0078995
38. Wilting S.M., Smeets S.J., Snijders P.J. et al. Genomic profiling identifies common HPV-associated chromosomal alterations in squamous cell carcinomas of cervix and head and neck. *BMC Med Genomics* 2009;2:32. DOI: 10.1186/1755-8794-2-32
39. Lajer C.B., Garnaes E., Friis-Hansen L. et al. The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. *Br J Cancer* 2012;106(9):1526–34. DOI: 10.1038/bjc.2012.109
40. Mirghani H., Amen F., Blanchard P. et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 2015;136(7):1494–503. DOI: 10.1002/ijc.28847

Вклад авторов

А.А. Пулатова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
С.Н. Димитриади, Т.А. Зыкова: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста статьи;
Д.С. Кутилин, А.Н. Шевченко: анализ клинических случаев, статистическая обработка данных, редактирование текста статьи;
С.И. Гончаров, В.К. Хван: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Pulatova: developing the research design, article writing;
S.N. Dimitriadi, T.A. Zyкова: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing;
D.S. Kutilin, A.N. Shevchenko: case analysis, statistical data processing, article editing;
S.I. Goncharov, V.K. Khvan: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Пулатова / A.A. Pulatova: <https://orcid.org/0000-0003-1220-3297>
С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>
Т.А. Зыкова / T.A. Zyкова: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
Д.С. Кутилин / D.S. Kutilin: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>
С.И. Гончаров / S.I. Goncharov: <https://orcid.org/0000-0001-6802-4736>
В.К. Хван / V.K. Khvan: <https://orcid.org/0000-0002-0036-7190>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.07.2022. Принята к публикации: 25.12.2022.
Article submitted: 14.07.2022. Accepted for publication: 25.12.2022.

Применение резекции en-bloc стенки мочевого пузыря с опухолью при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

С.В. Котов^{1,2}, Р.И. Гуспанов^{1,2}, А.Л. Хачатрян^{1,2}, С.А. Пульбере^{1,2}, Ш.М. Саргсян¹, А.К. Журавлева¹

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 пр-кт, 8

Контакты: Шаген Мхитарович Саргсян shagen-s@yandex.ru

Введение. Рак мочевого пузыря входит в первую десятку по распространенности онкоурологических заболеваний. Наиболее часто встречаемая его форма – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря – является одним из самых ресурсоемких и дорогостоящих для здравоохранения в плане диагностики и лечения.

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности трансуретральной резекции (ТУР) стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (еТУР) по сравнению со стандартной ТУР (сТУР) в отношении показателей безрецидивной выживаемости пациентов, а также перспективы ее широкого внедрения в онкоурологическую практику.

Материалы и методы. Выполнены поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы в базе PubMed по запросу “en-bloc resection of bladder cancer” касательно данных о безрецидивной выживаемости пациентов после еТУР и сТУР, интра- и послеоперационных осложнениях, общей выживаемости, прогрессировании заболевания, а также различных техниках операции. Проведен анализ источников литературы для выявления дополнительных потенциально релевантных исследований.

Результаты. Выявлено, что еТУР представляется более безопасной в отношении интра- и послеоперационных осложнений, при этом обладает лучшими отдаленными онкологическими результатами и качеством полученного гистологического материала. Значительных различий в результатах лечения при применении различного инструментария (монополярный, биполярный электрический ток, различное лазерное оборудование) не выявлено.

Заключение. При лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря еТУР обладает рядом преимуществ перед сТУР и является весьма перспективной альтернативой сТУР. Для оценки места еТУР в арсенале онкоуролога и ее возможностей необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью, резекция en-bloc стенки мочевого пузыря с опухолью

Для цитирования: Котов С.В., Гуспанов Р.И., Хачатрян А.Л. и др. Применение резекции en-bloc стенки мочевого пузыря с опухолью при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(4):120–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-120-128

En bloc resection of bladder wall with tumor in treatment of non-muscle invasive bladder cancer

S.V. Kotov^{1,2}, R.I. Guspanov^{1,2}, A.L. Khachatryan^{1,2}, S.A. Pulbere^{1,2}, Sh.M. Sargsyan¹, A.K. Zhuravleva¹

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

Contacts: Shagen Mkhitarovich Sargsyan shagen-s@yandex.ru

Background. Bladder cancer is in the top ten most common onco-urological diseases. Its most common form – non-muscle invasive bladder cancer – is one of the most expensive for healthcare and requires many resources for diagnosis and treatment.

Aim. To evaluate safety and effectiveness of en bloc transurethral resection (eTUBRT) of bladder wall with tumor compared to conventional transurethral resection (cTUBRT) in context of recurrence-free survival and perspectives of wide-spread implementation in onco-urological practice.

Materials and methods. We have performed a search and analysis of Russian and international literature in the PubMed database on “en-bloc resection of bladder cancer” regarding information about recurrence-free survival in patients after eTURBT and cTURBT, intra- and perioperative complications, overall survival, disease progression, and different surgical techniques. References in the sources were also analyzed to identify additional potentially relevant studies.

Results. The analysis of the data showed that eTURBT is safer in regards to intra- and postoperative complications, and it has better long-term oncological outcomes and quality of extracted histological material. Additionally, no significant differences in treatment outcomes with different instruments (monopolar, bipolar electric current, different laser equipment) were discovered.

Conclusion. eTURBT has several advantages compared to cTURBT in treatment of non-muscle invasive bladder cancer and is a potential alternative to cTURBT. However, further research is required to evaluate the place and capabilities of eTURBT in the arsenal of an onco-urologist.

Keywords: bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer, transurethral resection of bladder tumor, en bloc resection of the bladder tumor

For citation: Kotov S.V., Guspanov R.I., Khachatryan A.L. et al. En bloc resection of bladder wall with tumor in treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):120–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-120-128

Введение

Рак мочевого пузыря занимает 7-е место по частоте встречаемости онкоурологических заболеваний среди мужчин и 10-е — среди пациентов обоего пола [1]. Примерно 75–85 % случаев заболевания, которые известны как немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), ограничены слизистой оболочкой (Ta, carcinoma *in situ*) или подслизистой основой (T1). [2]. Несмотря на благоприятный прогноз при своевременном и полном лечении и наблюдении у специалистов, НМИРМП нередко рецидивирует и даже может прогрессировать [3]. Поэтому нельзя утверждать, что используемые методы лечения являются исчерпывающими и не требуют усовершенствования [4].

Хирургические методы зарекомендовали себя как одни из самых эффективных при лечении НМИРМП. Среди них ведущее место занимает стандартная трансуретральная резекция (сТУР), которая совместно с внутривезикулярной химиотерапией/БЦЖ-терапией (бацилла Кальметта–Герена) в настоящее время является «золотым стандартом» лечения НМИРМП [1]. Однако метод «послойного разреза», который осуществляется при сТУР, противоречит онкологическим принципам и может способствовать имплантации отслоившихся опухолевых клеток и развитию рецидива рака мочевого пузыря вне зоны резекции. Кроме этого, опухоли и их основания резецируют по частям, а высокая энергия петли резекции влияет на морфологию образцов, затрудняя определение стадии Т.

Для того чтобы решить эту проблему, в течение последних 2 десятилетий урологами активно разрабатывались различные методы трансуретральной резекции (ТУР) стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (еТУР), включая использование модифицированной электродной иглы и лазерной резекции [5–7].

В настоящее время сТУР является рутинным оперативным вмешательством, разработано множество

техник ее выполнения, а также используются различные энергии, в число которых входят монополярный и биполярный электрический ток, лазеры (гольмиевый, тулевой, калий-титанил-фосфатный, триборат литиевый (LBO)), водоструйная препаровка, HybridKnife [8–10]. Недостатки сТУР, которые теоретически нивелирует еТУР, должны быть подтверждены клинически, что выражается в лучших онкологических результатах [11–14]. Таким образом, несмотря на значимость и важность лечения НМИРМП, вопросы влияния еТУР на отдаленные онкологические результаты не получили исчерпывающих ответов.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности в отношении безрецидивной выживаемости пациентов после еТУР по сравнению со сТУР, а также перспективы ее широкого внедрения в онкоурологическую практику.

Материалы и методы

Нами выполнены поиск и анализ зарубежной и отечественной литературы в базе PubMed по запросу “en-bloc resection of bladder cancer” касательно данных о безрецидивной выживаемости пациентов после еТУР и сТУР, интра- и послеоперационных осложнениях, общей выживаемости, прогрессировании заболевания, а также различных техниках операции. Проведен анализ источников литературы для выявления дополнительных потенциально релевантных исследований.

История вопроса

История сТУР берет начало в больнице Маунт-Синай (Нью-Йорк, США), в которой в 1908 г. Е. Веер предложил идею применения высокочастотного электрического тока через катетеризирующий цистоскоп для электрокоагуляции опухолей мочевого пузыря. Е. Веер использовал двухканальный цистоскоп Нитце и монополярный ток, полученный от резонатора,

изготовленного R. Wappler. В 1910 г. в рамках эндоскопического лечения, направленного на удаление опухолей мочевого пузыря, Е. Веер представил электрохирургию, заключающуюся в использовании радиочастотного переменного тока для резки и коагуляции тканей. Его метод оказался успешным и революционным [15].

В течение следующих 88 лет урологическое сообщество продолжало совершенствование техники ТУР, и в 1998 г. для широкого применения был введен биполярный ток при сТУР. В настоящее время сочетание сТУР с адьювантной внутрипузырной химио-/БЦЖ-терапией является «золотым стандартом» лечения НМИРМП. Однако наряду с преимуществами сТУР у данного метода лечения имеется ряд серьезных недостатков. R. Gendy и соавт. в 2016 г. в исследовании отметили, что у 59 % пациентов после сТУР немusечно-инвазивных опухолей high grade (G_3) при повторных оперативных вмешательствах выявляется наличие резидуальной опухоли и более чем в 20 % случаев после повторной ТУР мочевого пузыря диагностируется большая стадия первичной опухоли, чем после первичной [16]. В связи с этими недостатками сТУР ученые одновременно с совершенствованием ее техники искали новые методы хирургического лечения. Так, в 1980 г. К. Kitamura и соавт. выполнили первую резекцию единым блоком (en-bloc) стенки мочевого пузыря с опухолью с помощью петли для полипэктомии (рис. 1) [17].

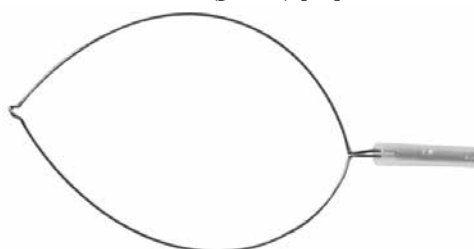


Рис. 1. Петля для полипэктомии [18]
Fig. 1. Polypectomy loop [18]

В 1997 г. Т. Kawada и соавт. доложили о выполненной еТУР опухоли диаметром 25 мм с помощью ротационного резектоскопа [19]. Эта техника (рис. 2)

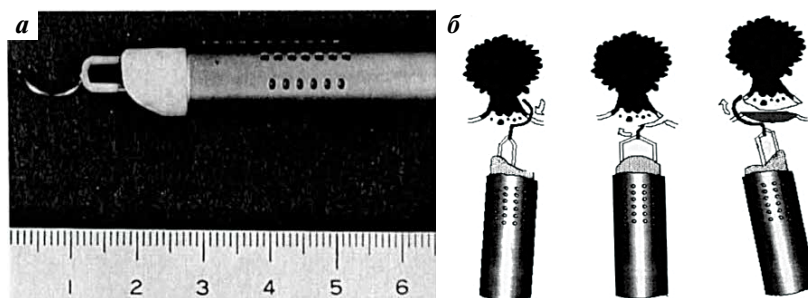


Рис. 2. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком: а — изогнутый электрод, используемый с ротационным резектоскопом; б — схема резекции [19]
Fig. 2. En bloc transurethral resection of the bladder wall with tumor: a — curved electrode used with rotating resectoscope; б — resection diagram [19]

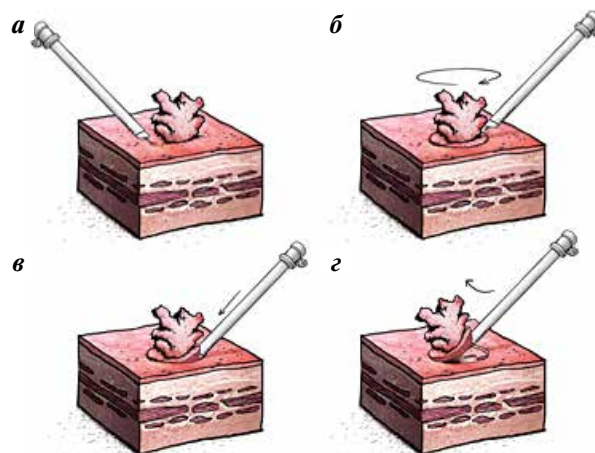


Рис. 3. Принцип резекции единым блоком. Сначала выполняют поверхностный циркулярный разрез вокруг опухоли на расстоянии примерно 2–5 мм (а, б). С помощью этой маркировочной линии в более глубоких слоях путем тупой диссекции происходит извлечение опухоли (в). Правильная глубина достигается, когда видны поперечнополосатые волокна детрузора (г). Оставшиеся спайки и кровоточащие сосуды коагулируют лазерным волокном [20]

Fig. 3. Principle of en bloc resection. First, superficial circular incision is made at a distance of 2–5 mm around the tumor (a, б). Using this marker line, tumor is extracted through blunt dissection in deeper layers (в). Correct depth is achieved when transversal striated fibers of the detrusor become visible (г). Remaining spikes and bleeding vessels are coagulated with laser fiber [20]

продемонстрировала простоту в исполнении и большую надежность, в связи с чем привлекла к себе внимание мирового урологического сообщества. Дальнейшие работы по улучшению метода привели к тому, что А. Das и соавт. в 1998 г. представили данные о применении гольмиевого лазера для эндоскопической резекции стенки мочевого пузыря с опухолью у 23 пациентов [21]. Новая техника оперативного вмешательства (рис. 3) позволила более безопасно удалить опухоль мочевого пузыря, не влияла на стадию Т опухоли и имела меньшую частоту интра- и послеоперационных осложнений. Таким образом было положено начало эры современной еТУР.

Современное видение

В современном урологическом мире актуальны и довольно распространены сТУР с помощью бипо-

лярного тока и eTYP. В связи с этим довольно часто встает вопрос, какая тактика оперативного вмешательства безопаснее для пациента в настоящем и надежнее в будущем. Для того чтобы разобраться в ситуации и постараться ответить на поставленный вопрос, рассмотрим некоторые аспекты современного оперативного лечения НМИРМП, а именно сравним eTYP и cTYP по следующим показателям: безопасность (интра- и послеоперационные осложнения), эффективность (наличие мышечного слоя в полученном препарате) и онкологические результаты. Также затронем вопрос о применении различных видов энергии при обоих методах оперативного вмешательства.

Безопасность. Прежде всего необходимо сравнить 2 вида операций по показателям безопасности (частоте интра- и послеоперационных осложнений). J. Chen и соавт. провели проспективное нерандомизированное двухцентровое исследование с послеоперационным наблюдением за пациентами в течение 36 мес. Авторы сравнили безопасность и эффективность eTYP и cTYP. В исследовании приняли участие 158 пациентов с первичным НМИРМП, 83 из них была выполнена eTYP лазером 6F green-light LBO (резка 120–160 Вт, коагуляция 30–50 Вт), 75 пациентам – cTYP с применением электрорезекции (резка 130 Вт, коагуляция 80 Вт). Внутрипузырная адъювантная химиотерапия митомицином С в дозе 30 мг была проведена всем пациентам в течение 24 ч при отсутствии перфорации мочевого пузыря, затем еженедельно до 8 нед, после этого ежемесячно до 2 лет. В дальнейшем пациентам выполняли ультразвуковое исследование мочевого пузыря и цистоскопию каждые 3 мес в течение 2 лет и каждые 6 мес до 3 лет. Половозрастные характеристики, а также характеристики опухолей (количество, размер, локализация, степень злокачественности и глубина поражения) в обеих группах были сопоставимы. В группе eTYP отмечены меньшая длительность операции ($21,46 \pm 10,42$ мин против $27,47 \pm 15,30$ мин; $p = 0,004$), меньшее снижение уровня гемоглобина ($0,87 \pm 0,28$ г/дл против $1,00 \pm 0,33$ г/дл; $p = 0,009$). В группе eTYP развития запирательного рефлексa не наблюдалось, тогда как в группе cTYP зарегистрировано 9 случаев ($p = 0,001$). Перфорация стенки мочевого пузыря отмечена в 2 случаях после cTYP, тогда как при eTYP данного осложнения не наблюдалось ($p = 0,224$). Стриктура уретры после оперативного вмешательства зарегистрирована у 1 пациента группы eTYP и у 3 пациентов группы cTYP ($p = 0,346$). Период катетеризации мочевого пузыря уретральным катетером после eTYP оказался значительно меньше, чем после cTYP ($1,98 \pm 1,07$ дня против $2,49 \pm 1,55$ дня; $p = 0,015$), при этом значимых различий в длительности госпитализации не выявлено. В ходе наблюдения в течение 36 мес статистически значимых различий в частоте развития рецидивов между 2 группами не отмечено. Авторы пришли к выводу о том, что eTYP более благо-

приятна с точки зрения послеоперационной безопасности, имеет меньшее время операции и количество осложнений, чем cTYP. Для точной оценки стадии опухоли и послеоперационного прогноза eTYP может сохранить неповрежденными гистологические структуры опухоли, а также она способствует снижению потенциала рассеяния опухоли. Авторы отметили, что лазер LBO с зеленым светом является возможной безопасной и эффективной альтернативой для лечения первичного НМИРМП, но требуется дополнительное обоснование этих результатов данными крупных проспективных исследований или длительного наблюдения [22].

H. Yang и соавт. также сравнили eTYP и cTYP в метаанализе, включившем 9 исследований ($n = 1020$): 1 рандомизированное контролируемое, 4 ретроспективных и 4 проспективных. Авторы отметили, что помимо меньшего времени госпитализации и катетеризации мочевого пузыря, лучшего качества полученных образцов, меньшего числа пациентов, которым требовались повторные оперативные вмешательства, в группе eTYP пациенты имели меньшую частоту рецидивов при периоде наблюдения 24 мес. Также авторы отдельно отметили превосходство eTYP над cTYP в отношении безопасности, выраженное в меньшем количестве периоперационных осложнений [23].

Эффективность. Одним из важнейших аспектов диагностики и правильного лечения рака мочевого пузыря является наличие мышечного слоя в исследуемом препарате после оперативного вмешательства. Н.И. Сорокин и соавт. сравнили эффективность eTYP с помощью тулиевого лазера со cTYP при НМИРМП. В исследовании приняли участие 129 пациентов, 58 из них выполнена cTYP, 71 – eTYP. Группы были сопоставимы по половозрастному соотношению, количеству, размеру опухолей, стадии Т и степени злокачественности. Всем пациентам группы eTYP, а также 89,66 % больных группы cTYP была выполнена внутрипузырная инстилляция митомицина. По результатам исследования у пациентов группы eTYP выявлены меньшие частота интра- и послеоперационных осложнений, длительность госпитализации, время катетеризации мочевого пузыря, процент рецидива после 18 мес наблюдения. Также в исследуемом макропрепарате, полученном после eTYP, значительно чаще встречался мышечный слой: 91,55 % против 58,62 %. Таким образом, авторы отметили, что кроме прочих преимуществ (безопасность и лучшие онкологические результаты) eTYP обладает значительно лучшей эффективностью в плане процента макропрепаратов с наличием мышечного слоя [24].

Такие же данные получены в крупном метаанализе Т. Yanagisawa и соавт., в который были включены 29 исследований ($n = 4484$). Между группами eTYP и cTYP в период наблюдения 24 мес не было выявлено

статистически значимых различий в частоте рецидивов, однако в группе еТУР отмечалось существенно меньшее количество послеоперационных осложнений. Также в данной группе было меньше случаев обнаружения резидуальных опухолей после первой операции и лучше качество полученного морфологического материала (процент наличия мышечного слоя стенки мочевого пузыря) [25].

Большую эффективность в отношении наличия в удаленном препарате мышечного слоя при применении еТУР также отметили M.W. Kramer и соавт., делая акцент на лучшее качество материала для патогистологического исследования [26]. Данный тезис наглядно проиллюстрирован также при изучении патогистологического материала, полученного в университетской клинике РНИМУ им. Н.И. Пирогова (рис. 4, 5).

Онкологические результаты. Пожалуй, самым важным для пациента является отсутствие рецидивов и прогрессирования заболевания, поэтому данный аспект также заслуживает изучения при сравнении еТУР и сТУР.

В 2019 г. С.А. Красный и И.Л. Масанский в ретроспективной работе сравнили эффективность и безопасность еТУР и сТУР у пациентов с НМИРМП. В исследовании приняли участие 273 пациента: 136 после еТУР и 137 после сТУР. Все оперативные вмешательства были выполнены с помощью монополярного электрического тока. Группы статистически не различались по полу, возрасту, стадии Т, степени гистологической дифференцировки опухолей (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1973), группам риска рецидивирования и прогрессирования по шкале EORTC (Европейской организации по исследованию и лечению рака), длительности сроков наблюдения.

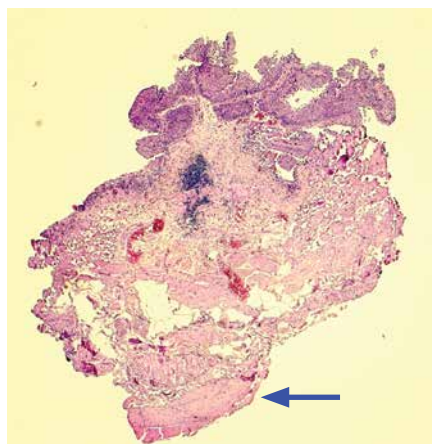


Рис. 4. Материал, полученный после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком. Видна вся толщина стенки мочевого пузыря от пораженного опухолевым процессом эпителия до мышечного слоя (указан стрелкой)

Fig. 4. Material obtained after en bloc transurethral resection of bladder wall with tumor. The whole thickness of the bladder wall from tumor-affected epithelium to muscle layer is visible (arrow)

Наличие мышечных волокон детрузора в удаленном препарате выявлено в 98,5 % случаев после выполнения еТУР и только в 48,2 % случаев после сТУР ($p = 0,0001$). Положительный край резекции отмечен в 0,8 % случаев в группе еТУР и в 16,9 % — в группе сТУР ($p = 0,00001$). В 18,9 % случаев после сТУР выявлено осложнение в виде обтураторного рефлекса, что потребовало введения миорелаксантов. Осложнений после сТУР выявлено значительно больше, чем после еТУР: 19,5 % против 1,4 % ($p = 0,007$). Через 5 лет наблюдения число пациентов с рецидивом заболевания в группе еТУР было меньше, чем в группе сТУР: 36,7 % против 64,2 % ($p = 0,001$). При этом в группе еТУР 2 и более рецидива зафиксировано в 40 % случаев, а в группе сТУР — в 46,6 % ($p = 0,01$). Также вызывает интерес локализация рецидивов: в группе еТУР рецидив был в зоне первичной опухоли только в 14 % случаев, в то время как в группе сТУР — в 88,6 % ($p = 0,0001$). Медиана времени до развития рецидива в группе еТУР была больше, чем при сТУР: 17,5 (11,0–34,25) мес против 12 (6,25–25,75) мес ($p = 0,032$). Прогрессирование заболевания отмечено у 2,94 % пациентов группы еТУР и у 13,87 % пациентов группы сТУР ($p = 0,002$). Авторы пришли к выводу о том, что еТУР может быть применена у всех пациентов с НМИРМП и данный метод хирургического лечения обладает меньшими интра- и послеоперационными осложнениями, а также лучшими отдаленными онкологическими результатами [14].

В 2020 г. D. Zhang и соавт. провели крупный метаанализ, в который были включены 4 рандомизированных клинических, 3 проспективных и 12 ретроспективных исследований. Всего в метаанализ включены данные 2651 пациента, 1369 из них была выполнена еТУР, 1282 — сТУР. Время катетеризации мочевого

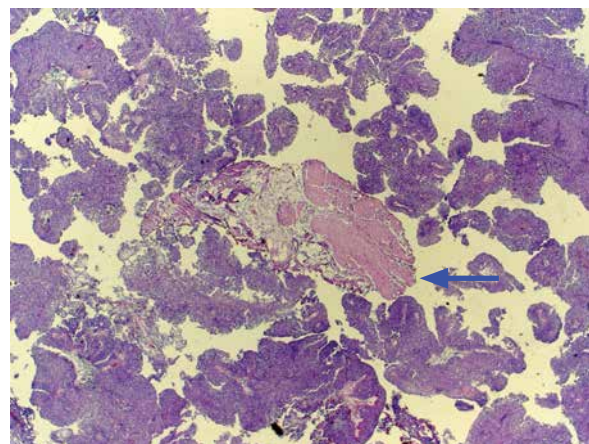


Рис. 5. Материал, полученный после стандартной трансуретральной резекции. Видны фрагменты эпителия с наличием очагов неоплазии, а также фрагмент мышечного слоя (указан стрелкой)

Fig. 5. Material obtained after conventional transurethral resection. Fragments of epithelium with tumor lesions and a fragment of muscle layer are visible (arrow)

пузыря и количество дней госпитализации в группе eТУР были меньше, тогда как длительность операции в обеих группах была сопоставимой. Интра- и послеоперационные осложнения, такие как развитие обтураторного рефлекса, перфорация стенки мочевого пузыря, развитие стриктур уретры, кровотечение и гипертермия, возникали значительно реже в группе eТУР. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении наличия волокон детрузора в гистологическом материале и резидуальной опухоли в мочевом пузыре при повторной биопсии. Безрецидивная выживаемость в течение 24 мес оказалась выше в группе eТУР. Стоит отметить, что в исследовании Engilbertsson и соавт., вошедшем в данный метаанализ, выявлено, что у пациентов после cТУР в крови циркулировали опухолевые клетки, что выступает фактором риска дальнейшего метастазирования опухоли [27].

Применяемая энергия. При оперативных вмешательствах по поводу НМИРМП независимо от метода стоит также вопрос выбора источника энергии. Освещая данный вопрос, M.W. Kramer и соавт. в мультицентровой работе сравнили 4 группы пациентов после eТУР, причем в первых 2 группах использовалась сила электроэнергии (монополярный ($n = 91$) и биполярный ($n = 65$) ток), в 3-й и 4-й группах — лазер (тулиевый ($n = 15$) и гольмиевый ($n = 50$)). В исследовании принял участие 221 пациент: 156 — в группах электрорезекции, 65 — в группах лазерной резекции. Энергия резекции гольмиевого лазера составляла 20–40 Вт, тулиевого — 5–15 Вт. Всем пациентам сразу после оперативного вмешательства был установлен уретральный катетер и налажена система постоянного орошения мочевого пузыря. Все группы пациентов были сопоставимы по половозрастному соотношению. Средний размер опухоли составил 2,1 (1,5–3,0) см, однако в 3-й и 4-й группах он был несколько больше, чем в 1-й и 2-й: 2,4 см против 2,18 см ($p = 0,046$). Среднее количество резецированных опухолей составило $1,57 \pm 0,82$. В 11 (5 %) случаях была диагностирована мышечно-инвазивная опухоль. Большая часть опухолей имела стадию pTa — 122 (55,2 %). Стадия pT1 была зарегистрирована в 88 (39,8 %) случаях, pTcis — в 46 (21,9 %). После исключения пациентов с мышечно-инвазивными стадиями соотношение опухолей по степени злокачественности составило 1:1. Стоит отметить, что в 41 (26,3 %) случае электрорезекции единым блоком был интраоперационный переход на cТУР против 1 (1,5 %) случая при лазерной резекции ($p < 0,001$).

Мышечный слой был представлен в 215 (97,3 %) препаратах, при этом статистически значимой разницы в группах электрорезекции и лазерной резекции не выявлено. Время операции во всех группах было сопоставимо. Не было получено статистически значимых различий в длительности катетеризации мочевого пузыря и госпитализации, общей частоте осложнений между группами электрорезекции и лазерной резекции. Однако необходимо отметить, что среди пациентов, у которых измеряли уровень гемоглобина до и после операции ($n = 165$), в группе электрорезекции снижение данного показателя было значительно больше: 0,46 г/дл против 0,15 г/дл ($p < 0,0013$). Среди всех пациентов с НМИРМП ($n = 210$) у 176 (83,8 %) диагноз был установлен впервые в жизни. Среди 150 (71,4 %) больных, которые наблюдались в течение минимум 12 мес, у 33 (22 %) пациентов был отмечен рецидив заболевания, при этом среди всех пациентов с рецидивами в 69,7 % случаев наблюдался гетеротопичный рост опухоли. Авторы исследования заявили, что выбор источника энергии при eТУР не имеет существенного влияния на послеоперационные осложнения и отдаленные онкологические результаты [28].

Изучая вопрос снижения частоты послеоперационных осложнений S. Xishuang и соавт. и Y. Zhu и соавт. также пришли к выводу, что eТУР с возможностью внедрения лазерной хирургии в лечение НМИРМП не только не уступает по всем показателям электрохирургии, но и снижает количество интра- и послеоперационных осложнений, при этом демонстрируя большую эффективность [29, 30].

Вопрос использования различной энергии при ТУР был поднят неоднократно, и существует немалое количество работ, посвященных этой теме. В крупный метаанализ G. Long и соавт., посвященный сравнению энергии тулиевого лазера и электрорезекции при ТУР, было включено 10 работ ($n = 1558$). В ходе изучения данных авторы пришли к выводу, что техника с применением тулиевого лазера не только не уступает cТУР электротоком во всех аспектах, но даже превосходит в части безопасности и качества полученного патоморфологического материала. Авторы также отметили, что применение лазера является эффективной альтернативой при ТУР [31].

Нами на рутинной основе в клинической практике в университетской клинике РНИМУ им. Н.И. Пирогова также выполняется eТУР с использованием различных лазеров и биполярной электропетли (рис. 6, 7).

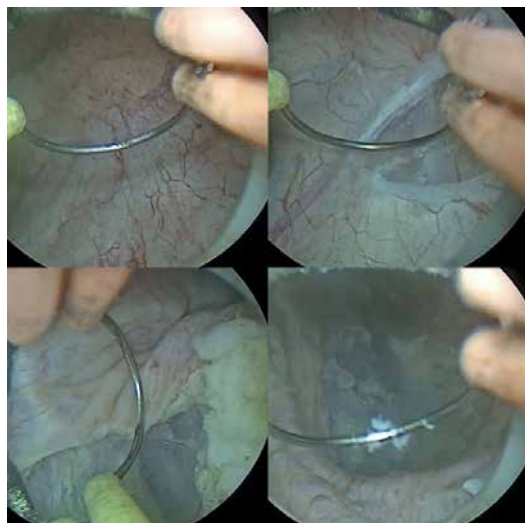


Рис. 6. Интраоперационная картина при трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком силой биполярного электрода. Петлей резектоскопа, несколько отступя, сделан циркулярный разрез слизистой оболочки, который в дальнейшем углублен, и путем диссекции с электрокоагуляцией кровотока часть опухоли с подлежащей основой единым блоком удалены

Fig. 6. Intraoperative photo of en bloc transurethral resection of the bladder wall with bipolar electrode. Using resectoscope loop, at a small distance a circular incision is made in the mucosa which is then deepened, and exophytic part of the tumor with underlying base is removed en bloc through dissection with electrocoagulation of bleeding vessels

Заключение

Таким образом, на основании данных исследований, проведенных в России и за рубежом, можно сделать вывод о том, что резекция единым блоком стенки мочевого пузыря с опухолью представляется более безопасной альтернативой сТУР в отношении интра- и послеоперационных осложнений с лучшими онкологическими результатами, что, безусловно, заставляет урологов по всему миру все чаще применять именно



Рис. 7. Интраоперационная картина при трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком силой лазерной энергии. Выполнены те же действия, что и на рис. 6, однако маркировочная линия, диссекция и гемостаз достигнуты с помощью гольмиевого лазера

этот метод операции при лечении НМИРМП [14, 23, 24, 27, 32]. Также стоит заметить, что отсутствие лазерного оборудования не является препятствием для широкого применения еТУР в урологии. На данный момент накоплено еще недостаточное количество научного материала для признания еТУР методом выбора при лечении НМИРМП и остается простор для дискуссии по этому вопросу. Крупные мультицентровые проспективные исследования помогут лучше понять место еТУР в современной урологии и разработать новые стандарты оперативного лечения НМИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2021.
- Clark P.E., Agarwal N., Biagioli M.C. et al. Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013;11(4):446–75. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0059
- Heney N., Ahmed S., Flanagan M. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983;130(6):1083–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)51695-X
- Svatek R.S., Hollenbeck B.K., Holmang A. et al. The economics of bladder cancer: cost and considerations of caring for this disease. Eur Urol 2014;66(2):253–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.006
- Ukai R., Kawashita E., Ikeda H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. J Urol 2000;163(3): 878–9.
- Saito S. Transurethral en bloc resection of bladder tumours. J Urol 2001;166(6):2148–50.
- Gao X., Ren S., Xu C., Sun Y. Thulium laser resection via a flexible cystoscope for recurrent non-muscle invasive bladder cancer: initial clinical experience. BJU Int 2008;102(9):1115–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07814.x
- Maurice M., Vricella G., MacLennan G. et al. Endoscopic snare resection of bladder tumors: evaluation of an alternative technique for bladder tumor resection. J Endourol 2012;26(6):614–7. DOI: 10.1089/end.2011.0587
- Fritsche H., Otto W., Eder F. et al. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: a prospective clinical study. J Endourol 2011;25(10):1599–603. DOI: 10.1016/s1569-9056(11)60529-0
- Wolters M., Kramer M., Becker J. et al. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. World J Urol 2011;29(4):429–32. DOI: 10.1007/s00345-011-0686-z
- Liu H., Wu J., Xue S. et al. Comparison of the safety and efficacy of conventional monopolar and 2-micron laser transurethral resection in the management of multiple nonmuscle-invasive bladder cancer. J Int Med Res 2013;41(4):984–92. DOI: 10.1177/0300060513477001

12. Chen X., Liao J., Chen L. et al. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World J Urol* 2015;33(7):989–95. DOI: 10.1007/s00345-014-1342-1
13. Sureka S., Agarwal V., Agnihotri S. et al. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression? A prospective study. *Indian J Urol* 2014;30(2):144–9. DOI: 10.4103/0970-1591.126887
14. Красный С.А., Масанский И.Л. Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2019;15(3):102–12. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-102-112
Krasny S.A., Masanskiy I.L. Comparison of the safety and efficacy of the new method of en-bloc and conventional monopolar transurethral resection in the management of primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):102–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-102-112
15. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method, employing high-frequency (oudin) currents through a catheterizing cystoscope. *JAMA* 1910;LIV(22):1768–9. DOI: 10.1001/jama.1910.92550480001001c
16. Gendy R., Delprado W., Brenner P. et al. Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series. *BJU Int* 2016;117(Suppl 4):54–9. DOI: 10.1111/bju.13265
17. Kitamura K., Kataoka K., Fujioka H., Kashiwai K. Transurethral resection of a bladder tumor by the use of a polypectomy snare. *J Urol* 1980;124(6):808–9.
18. ЗАО «Аксиома-Сервис». Доступно по: <https://sozvezdie-med.com/catalog/instrumentyi/polipektomiya/petlya-dlya-polipektomii-ovalnaya>.
Axioma-Service. Available at: <https://sozvezdie-med.com/catalog/instrumentyi/polipektomiya/petlya-dlya-polipektomii-ovalnaya>.
19. Kawada T., Ebihara K., Suzuki T. et al. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* 1997;157(6):2225–6.
20. Kramer M.W., Wolters M., Cash H. et al. Current evidence of transurethral Ho:YAG and Tm:YAG treatment of bladder cancer: update 2014. *World J Urol* 2014;33(4):571–9. DOI: 10.1007/s00345-014-1337-y
21. Das A., Gilling P., Fraundorfer M. Holmium laser resection of bladder tumors (HoLRBT). *Tech Urol* 1998;4(1):12–4.
22. Chen J., Zhao Y., Wang S. et al. Green-light laser en bloc resection for primary non-muscle-invasive bladder tumor *versus* transurethral electroresection: a prospective, nonrandomized two-center trial with 36-month follow-up. *Lasers Surg Med* 2016;48(9):859–65. DOI: 10.1002/lsm.22565
23. Yang H., Lin J., Gao P. et al. Is the en bloc transurethral resection more effective than conventional transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer? A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2020;104(5–6):402–9. DOI: 10.1159/000503734
24. Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М. и др. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». *Онкоурология* 2018;14(1):144–51. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151
Sorokin N.I., Enikeev D.V., Dymov A.M. et al. Safety and efficacy of thulium transurethral en block resection with fiber laser “Urolaz” for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):144–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151
25. Yanagisawa T., Mori K., Sari R. et al. En bloc resection for bladder tumors: an updated systematic review and meta-analysis of its differential effect on safety, recurrence and histopathology. *J Urol* 2022;207(4):754–68. DOI: 10.1097/JU.0000000000002444
26. Kramer M., Altieri V., Hurl R. et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3(6):567–76. DOI: 10.1016/j.euf.2016.12.004
27. Zhang D., Yao L., Yu S. et al. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection *versus* conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020 4;18(1):4. DOI: 10.1186/s12957-019-1776-4
28. Kramer M.W., Rassweiler J.J., Klein J. et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937–43. DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6
29. Xishuang S., Deyong Y., Xiangyu C. et al. Comparing the safety and efficiency of conventional mono-polar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24(1):69–73. DOI: 10.1089/end.2009.0171
30. Zhu Y., Jiang X., Zhang J. et al. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer *versus* transurethral electroresection: single-center experience. *Urology* 2008;72(3):608–12. DOI: 10.1016/j.urology.2008.05.028
31. Long G., Zhang Y., Sun G. et al. Safety and efficacy of thulium laser resection of bladder tumors *versus* transurethral resection of bladder tumors: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2021;36(9):1807–16. DOI: 10.1007/s10103-021-03272-7
32. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Байков Н.А. Трансуретральная гольмиевая резекция мочевого пузыря с применением техники единого блока. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):168–70.
Martov A.G., Ergakov D.V., Baykov N.A. Transurethral holmium resection of the bladder using en bloc technique. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Bulletin* 2015;10(3):168–70. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Котов: разработка дизайна исследования (30 %);
 Р.И. Гуспанов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи (15 %);
 А.Л. Хачатрян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи (20 %);
 С.А. Пульбере: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи (15 %);
 Ш.М. Саргсян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи (10 %);
 А.К. Журавлева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи (10 %).

Authors' contributions

S.V. Kotov: developing the research design (30 %);
 R.I. Guspanov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme (15 %);
 A.L. Khachatryan: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme (20 %);
 S.A. Pulbere: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme (15 %);
 Sh.M. Sargsyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme (10 %);
 A.K. Zhuravleva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme (10 %).

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

А.Л. Хачатрян / A.L. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

С.А. Пульбере / S.A. Pulbere: <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

Ш.М. Саргсян / Sh.M. Sargsyan: <https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>

А.К. Журавлева / A.K. Zhuravleva: <https://orcid.org/0000-0002-5926-6132>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Солидарный метастаз рака почки в грудном отделе позвоночника: случай из практики

С.А. Замятнин, И.С. Гончар

ГБУЗ ЛО «Приозерская межрайонная больница»; Россия, 188760 Ленинградская область, Приозерск, ул. Калинина, 35

Контакты: Ирина Сергеевна Гончар bonechka@mail.ru

Метастазирование рака почки в костную ткань может проявляться развитием патологических переломов с поражением спинного мозга. Представленный в настоящей статье клинический случай светлоклеточного почечно-клеточного рака с солидарным метастазированием в грудной отдел позвоночника демонстрирует возможность клинической манифестации болезни с неврологической симптоматики и важность своевременной комплексной диагностики и соблюдения сроков лечения.

Ключевые слова: солидарный метастаз, почечно-клеточный рак, метастатический рак почки, паралич, костный метастаз рака почки

Для цитирования: Замятнин С.А., Гончар И.С. Солидарный метастаз рака почки в грудном отделе позвоночника: случай из практики. Онкоурология 2022;18(4):129–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-129-133

Solitary kidney cancer metastasis in the thoracic spine: case report

S.A. Zamyatnin, I.S. Gonchar

Priozersk Interdistrict Hospital; 35 Kalinina St., Priozersk, Leningrad region 188760, Russia

Contacts: Irina Sergeevna Gonchar bonechka@mail.ru

Metastasis of kidney cancer to the bone tissue can be manifested through development of pathological fractures and spinal cord lesions. The clinical case of clear cell renal cell carcinoma with solitary metastasis in the thoracic spine presented in this article demonstrates the possibility of clinical manifestation of the disease through neurological symptoms and the importance of timely comprehensive diagnosis and adherence to treatment deadlines.

Keywords: solitary metastasis, renal cell carcinoma, metastatic kidney cancer, paraplegia, bone metastases of kidney cancer

For citation: Zamyatnin S.A., Gonchar I.S. Solitary kidney cancer metastasis in the thoracic spine: case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(4):129–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-129-133

Введение

Рак почки — одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, в трети случаев диагностируемое уже при наличии местного распространения опухоли и/или метастатического процесса [1–4]. Подобная статистика подтверждается многочисленными исследованиями, по данным которых у 65–70 % пациентов при первичном обследовании определяется локализованный почечно-клеточный рак, у 16 % — имеет место регионарное распространение опухоли, еще у 16 % — диагностируются отдаленные метастазы [5]. В некоторых публикациях сообщается о выявлении ге-

нерализованного рака почки у половины пациентов на начало исследования или в ранние сроки после лечения [6]. В то же время в последние десятилетия регулярно стали появляться научные работы, показывающие значительное снижение доли пациентов с впервые выявленным диссеминированным неопластическим процессом. Это обстоятельство связано с широким внедрением в практику врача первичного звена современных лучевых методов исследований, развитием национального проекта по диспансеризации населения и др. [7].

Несмотря на возможную наметившуюся положительную тенденцию по снижению числа больных с впервые

диагностированными запущенными формами рака почки, врачи-урологи регулярно сталкиваются с тяжелыми случаями течения болезни, поздним обращением за медицинской помощью, дефектами диагностики и непрофильного лечения, которые зачастую приводят к фатальной потере времени и непоправимым последствиям.

Представляем клинический случай впервые верифицированного светлоклеточного рака левой почки с солитарным метастазированием в Th10 грудного отдела позвоночника.

Клинический случай

Пациент Л., 50 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приемный покой многопрофильной больницы с жалобами на отсутствие позыва к самостоятельному мочеиспусканию в течение суток, наличие выраженной слабости и нарушение чувствительности в нижних конечностях на протяжении последних 2 нед, постоянный болевой синдром в грудном отделе позвоночника и нижних отделах живота.

За последние 9 мес пациент отмечал снижение массы тела на 7,5 кг. Ранее к врачам не обращался, на амбулаторно-поликлиническом этапе не обследовался более 5 лет. За месяц до госпитализации работал и связывал наличие болевого синдрома в грудном отделе позвоночника с тяжелыми условиями труда.

Результат анализа лабораторных показателей: уровень гемоглобина 131 г/л, эритроцитов $4,02 \times 10^{12}/л$, гематокрита 40,8 %, тромбоцитов 182 тыс. Лейкоцитарная формула без выраженных патологических отклонений: уровни лейкоцитов 7,1 тыс., нейтрофилов 64 %, лимфоцитов 22 %, моноцитов 9 %, эозинофилов 2 %. Отмечен синдром ускоренного оседания эритроцитов — 43 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлены повышение уровня щелочной фосфатазы — 155 ммоль/л, мочевины — до 8,1 ммоль/л и снижение уровня порогового значения общего белка — 59 г/л.

При осмотре определена острая задержка мочи, потребовавшая дренирования нижних мочевыводящих путей. Одномоментно эвакуировано 1,2 л светло-желтой мочи.

С учетом наличия у пациента паралича нижних конечностей и нарушения функции тазовых органов после осмотра неврологом и онкологом были выполнены компьютерная томография головного мозга, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза, а также остеосцинтиграфия. В паренхиме средней и нижней трети левой почки выявлено изоденсное в нативную фазу образование с неровным контуром, размером $52 \times 43 \times 65$ мм, активно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу +100...+152 HU (рис. 1).

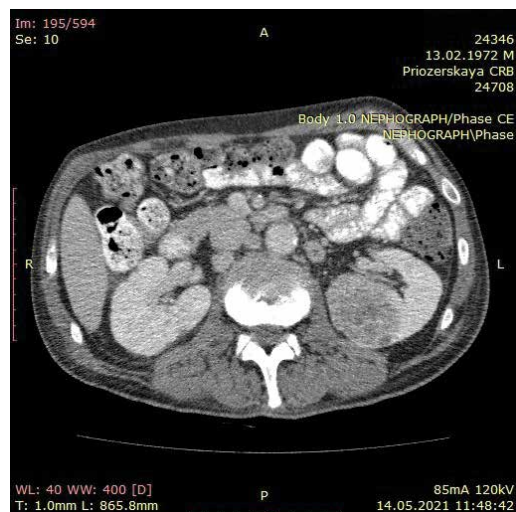


Рис. 1. Компьютерная томография. Выявляется опухоль левой почки
Fig. 1. Computed tomography scan. Tumor of the left kidney is visualized

Визуализируется увеличение единичных парааортальных и паракавальных лимфатических узлов максимальным размером до 18 и 10 мм соответственно. Патологических вторичных изменений органов брюшной полости и малого таза не выявлено. Имела место полная деструкция тела Th10 с наличием объемного мягкотканного компонента размером 66×56 мм в аксиальной плоскости, распространяющегося кзади и вниз с полным разрушением остистого и суставных отростков 10-го и 11-го грудных позвонков и заполняющего позвоночный канал от нижнего края Th9 до верхнего края Th11. Патологическая ткань активно накапливала контрастное вещество в артериальную фазу до +144...+165 HU, в венозную — до +95...+110 HU (рис. 2).

Для первичной верификации неопластического процесса в грудном отделе позвоночника пациенту была проведена биопсия из области патологического процесса, однако ее результаты показали только наличие жировой ткани и участок недифференцированного компонента опухоли. С учетом неблагоприятного прогноза оперативного лечения, объема поражения костной ткани, длительности компрессии спинного мозга и, как следствие, крайне низкой вероятности положительного эффекта от хирургического вмешательства было принято воздержаться. Пациент был переведен в профильное отделение, где ему проведена биопсия опухоли почки и начата консервативная терапия. Однако, несмотря на лечение, состояние больного постепенно ухудшалось, через 3 мес он скончался.

Результаты патологоанатомического исследования доказали отсутствие иных, кроме грудного отдела позвоночника, очагов отдаленного метастазирования светлоклеточного почечно-клеточного рака. Для подтверждения наличия солитарного метастаза в грудном

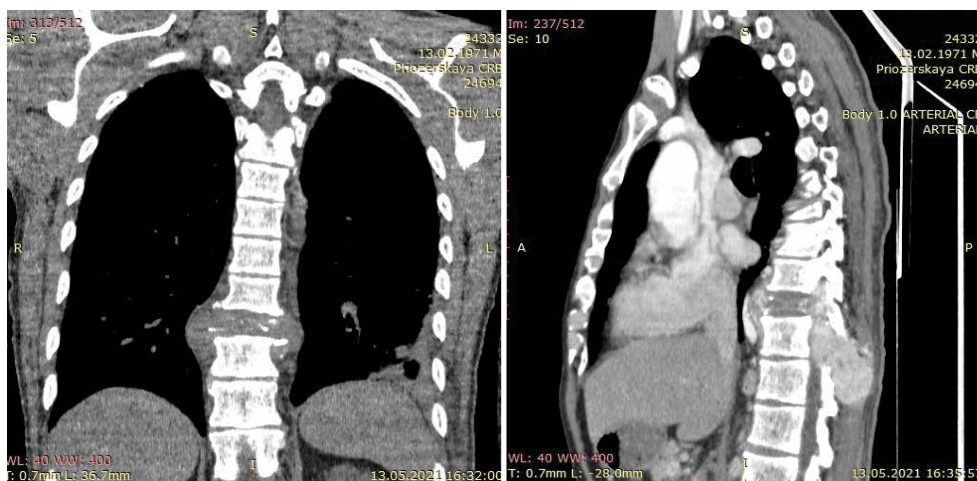


Рис. 2. Компьютерная томография. Метастаз рака почки в Th10
Fig. 2. Computed tomography scan. Kidney cancer metastasis in Th10

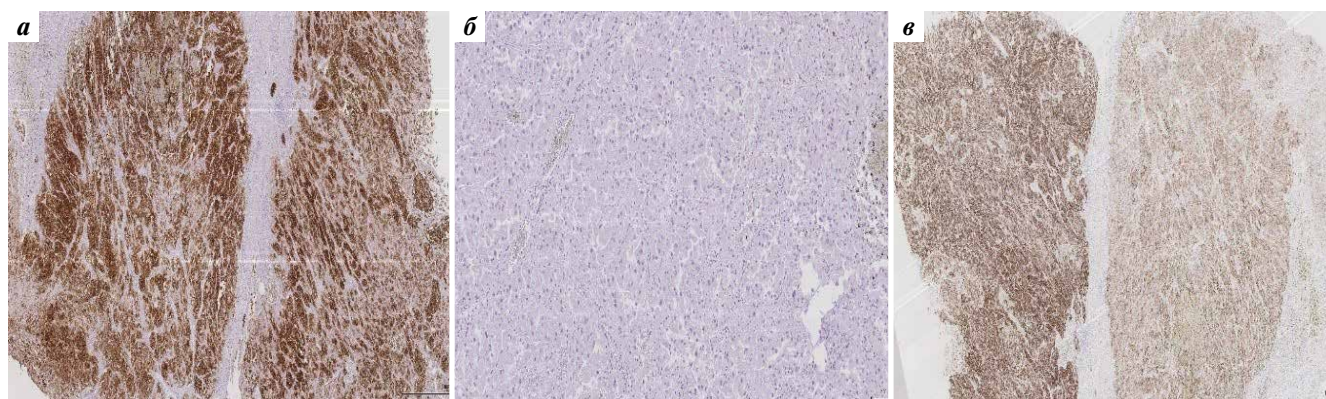


Рис. 3. Микропрепарат. Иммуногистохимическое исследование опухоли почки и метастаза в костной ткани с использованием CD10 (а), PAX8 (б) и CAIX(в)

Fig. 3. Microsection. Immunohistochemical assay of a kidney tumor and bone metastasis using CD10 (a), PAX8 (б) and CAIX(в)

отделе позвоночника и его идентификации был применен современный метод диагностики гистогенеза и дифференцировки опухоли — иммуногистохимическое исследование [3]. Полученные результаты доказали наличие клеток светлоклеточного рака почки в грудном отделе позвоночника (рис. 3).

Посмертное морфологическое заключение: низкодифференцированный почечно-клеточный рак левой почки (Fuhrman grade IV), светлоклеточный вариант, с метастазированием в регионарные лимфатические узлы и солитарным отдаленным метастазом в Th10.

Обсуждение

Светлоклеточный вариант опухоли является наиболее распространенной разновидностью рака почки с высоким риском метастазирования. В исследовании A. Leon и соавт., проанализировавших результаты лечения 41 836 пациентов с диссеминированным раком почки, показано, что у 79 % из них имел место светлоклеточный почечно-клеточный рак [5]. Прогрессирование почечно-клеточного рака в первую очередь

затрагивает разрастание патологических клеток в почечную капсулу и околопочечную клетчатку. Далее происходит метастазирование в регионарные лимфатические узлы с последующим гематогенным распространением в легочную ткань и кости. Костные структуры являются 2-й наиболее частой локализацией метастазирования при почечно-клеточной карциноме [6, 8, 9]. Отдаленные очаги светлоклеточного рака почки в костной ткани регистрируются у 35–55,6 % пациентов с диссеминированным онкологическим процессом и преимущественно представляют собой остеолитические изменения в тазовых костях, позвоночнике и проксимальных отделах конечностей [1, 10, 11]. Частота патологических переломов при метастазировании в трубчатые кости может достигать 60 %. Компрессия спинного мозга в результате вторичного поражения позвоночника развивается в 5–14 % случаев [11, 12].

Согласно данным статистики, у 59 % больных при наличии костных метастазов определяются вторичные очаги в легких, у 44 % — генерализация в регионарные

лимфатические узлы, у 17 % пациентов поражается печень [1]. Представленные данные свидетельствуют о том, что чаще поражение костного скелета представлено множественными очагами, однако в 8–30 % наблюдений возможно изолированное поражение позвоночника. Вторичная диагностика с наибольшей частотой выявляет метастазы в грудном и поясничном отделах позвоночника [11]. Как и в представленном в клиническом случае, при поражении позвоночника может возникнуть параплегия из-за сдавления спинного мозга, появление которой служит неблагоприятным прогностическим критерием [1, 13, 14]. По мнению ряда авторов, длительность параплегии более 72 ч является противопоказанием для хирургического вмешательства, что было учтено при определении тактики лечения нашего пациента [11].

В серии собственных наблюдений средняя общая выживаемость пациентов с диссеминированным раком почки без циторедуктивной нефрэктомии составила 18,6 мес и зависела в том числе от количества и локализации метастазов. Многочисленные наблюдения, включая опыт нашей клиники, показали, что прогноз у пациентов с костными метастазами рака почки хуже, чем таковой у пациентов с метастазами в печени [1, 12].

Это объясняется в том числе тем, что наличие почечно-клеточного рака с вторичными очагами в костях сопряжено с низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток (4 по Фурману при первоначальном диагнозе) [1]. В среднем медиана общей выживаемости у пациентов с почечно-клеточной аденокарциномой и костными метастазами колеблется от 12 до 28 мес, с солитарными костными метастазами может достигать 35,5 мес, у больных с множественными — 23,3 мес, а при наличии висцеральных — 15,0 мес [8, 10, 15]. При наличии солитарных очагов медиана выживаемости выше, чем у больных с множественными очагами [12].

Заключение

Представленный случай из практики демонстрирует агрессивный вариант течения светлоклеточного рака почки с метастазированием в грудной отдел позвоночника с полной деструкцией позвонка. Интерес для клиницистов представляет возможность манифестации симптомов болезни с развития болевого синдрома в грудном отделе позвоночника. Отложенный диагностический поиск часто приводит к необратимым последствиям и ухудшает прогноз для пациента, особенно при наличии костных метастазов почечно-клеточного рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santoni M., Conti A., Procopio G. et al. Bone metastases in patients with metastatic renal cell carcinoma: are they always associated with poor prognosis? *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34(1):10. DOI: 10.1186/s13046-015-0122-0
2. Матвеев В.Б. Ниволумаб — новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология* 2017;13(3):18–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26
Matveev V.B. Nivolumab as the new standard of metastatic kidney cancer treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):18–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26
3. Маслякова Г.Н., Медведева А.В., Цмокалюк Е.Н. и др. Роль иммуногистохимии в диагностике различных вариантов почечно-клеточного рака. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2016;6(2):279–81.
Maslyakova G.N., Medvedeva A.V., Tsmokalyuk E.N. et al. The role of immunohistochemistry in diagnosis of different types of renal cell carcinoma. *Bulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences* 2016;6(2):279–81. (In Russ.).
4. Сангинов Д.Р., Закирходжаев Д.З., Саидов Х.М. Хирургическая тактика при почечно-клеточном раке. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения* 2021;3:72–7.
Sanginov D.R., Zakiryakhodzhayev D.Z., Saidov Kh.M. Surgical tactics in renal cell carcinoma. *Vestnik posle diplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya = Herald of Institute of Post-graduation Education in Health Sphere* 2021;3:72–7. (In Russ.).
5. Leon A., Pirasteh A., Costa D. Current challenges in diagnosis and assessment of the response of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Radiographics* 2019;39(4):998–1016. DOI: 10.1148/rg.2019180178
6. Юрмазов З.А., Лушникова Н.А., Спирина Л.В. и др. Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки. *Онкоурология* 2019;5(2):35–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-35-41
7. Юрмазов З.А., Лушникова Н.А., Спирина Л.В. и др. Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки. *Онкоурология* 2019;5(2):35–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-35-41
8. Grunwald V., Eberhardt B., Bex A. et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 2018;15(8):511–21. DOI: 10.1038/s41585-018-0034-9
9. Борисов П.С., Орлова Р.В., Школьник М.И. и др. Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки. *Онкоурология* 2019;15(4):65–72. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-65-72
Borisov P.S., Orlova R.V., Shkolnik M.I. et al. Efficacy of incomplete metastasectomy in combination with targeted therapy in metastatic kidney cancer patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):65–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-65-72
10. Salapura V., Zupan I., Seruga B. et al. Osteoblastic bone metastases from renal cell carcinoma. *Radiol Oncol* 2014;48(3):243–6. DOI: 10.2478/raon-2013-0034
11. Борзов К.А., Валиев А.К., Мусаев Э.Р. и др. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с метастазами рака почки в позвоночнике. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2018;(2):14–27.

- Borzov K.A., Valiev A.K., Musaev E.R. et al. Surgical treatment tactics for patients with metastases of renal cancer in the spine. Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2018;(2):14–27. (In Russ.).
12. Радченко А.И., Жуковец А.Г., Богдаев Ю.М. Хирургическое лечение одиночных метастазов рака почки в длинных трубчатых костях. Онкологический журнал 2016;10(2(38)):50–6. Radchenko A.I., Zhukovets A.G., Bogdaev Ju.M. Surgical treatment for the solitary long bone metastasis from renal cell carcinoma. Onkologicheskii zhurnal = Oncology Journal 2016;10(2(38)):50–6. (In Russ.).
13. Dong S., Yang H., Tang Z. Development and validation of a predictive model to evaluate the risk of bone metastasis in kidney cancer. Front Oncol 2021;11:731905. DOI: 10.3389/fonc.2021.731905
14. Wood S.L., Brown J.E. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. Cancer Treat Rev 2012;38:284–91. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.011
15. Chen S., Kuo P. Bone metastasis from renal cell carcinoma. Int J Mol Sci 2016;17(6):987. DOI: 10.3390/ijms17060987

Вклад авторов

С.А. Замятнин: написание статьи, разработка концепции и дизайна исследования;
И.С. Гончар: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Zamyatnin: article writing, development of research concept and design;
I.S. Gonchar: reviewing of publications of the article's theme, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Замятнин / S.A. Zamyatnin: <https://orcid.org/0000-0002-8453-2148>
И.С. Гончар / I.S. Gonchar: <https://orcid.org/0000-0003-1702-9849>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. 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.

Рецензия на статью «Солитарный метастаз рака почки в грудном отделе позвоночника: случай из практики»

Review of the article "Solitary renal cancer metastasis to the thoracic spine: case report"

В статье авторы представили интересный клинический случай низкодифференцированного светлоклеточного рака почки с солитарным костным метастазом в позвонке Th10. К сожалению, такие случаи в клинической практике довольно не редкие.

Актуальность данной проблемы высока в связи с тем, что рак почки занимает одно из лидирующих мест как по темпу прироста среди всех онкологических заболеваний, так и по выявляемости генерализованных (метастатических) форм опухолей. При этом у больных с генерализованными опухолями с метастазированием в кости за последние десятилетия ситуация не меняется – частота выявляемости составляет 30–40 % (Cozzoli A., Milano S., Cancarini G. et al. Surgery of lung metastases in renal cell carcinoma. Br J Urol 1995;75(4):445–7. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07262.x; Kollender Y., Bickels J., Price W.M. et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. J Urol 1994;164(5):1505–8). Эти данные подтверждаются и нашими результатами, опубликованными в журнале «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», – 30,4 %. По локализации костных метастазов на основе собственного материала (около 1000 больных с генерализованными злокачественными новообразованиями почек, у 202 из которых имелись метастазы в костях) отсева в позвоночник составили 77,7 % ($n = 157$) (рис. 1). Таким образом, метастазы в позвоночнике, по нашим данным,

лидируют среди костных метастазов рака почки. Что касается олигометастатических злокачественных новообразований почек, то метастазы в позвоночнике составили 58,4 % (73 из 126) (рис. 2), при солитарных метастазах – 41,5 % (22 из 53) (Кострицкий С.В., Широкоград В.И., Алексеев Б.Я., Семенов Д.В. Лечение солитарных и единичных метастазов рака почки в костях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(4):303–7. DOI: 10.17116/onkolog20198041303).

Актуальность проблемы и ее клиническая значимость связаны не только с самим фактом наличия метастаза в позвонке/позвонках, но и с возникающими осложнениями. Авторы представили случай с выраженной неврологической симптоматикой при первичном обращении пациента в медицинское учреждение – отсутствие самостоятельного мочеиспускания и позывов к нему при наличии хронической задержки мочи, нижняя параплегия. Налицо нейрогенные тазовые расстройства, обусловленные метастазом в позвонке Th10 с полной его деструкцией, патологическим переломом и наличием большого мягкотканного компонента размером 66 × 56 мм, заполняющего позвоночный канал на уровне Th9–11.

Авторами работы представлен хоть и горький, но интересный клинический случай, с которым могут столкнуться не только онколог, онкоуролог, но и врач любой специальности.

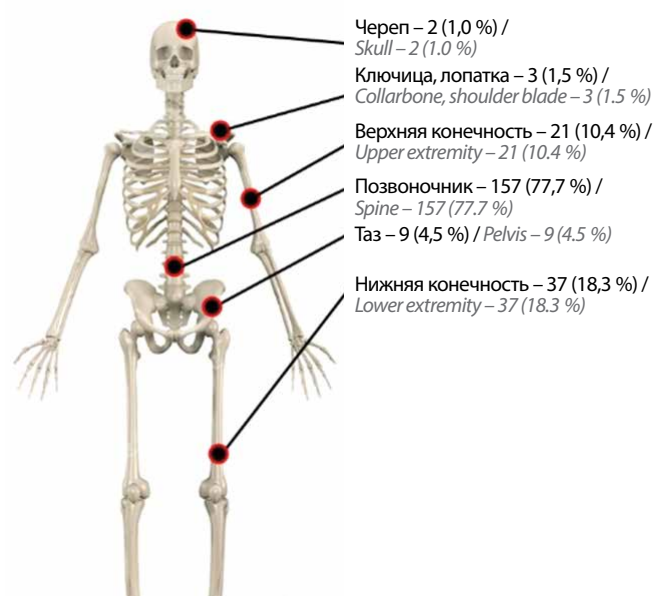


Рис. 1. Распределение больных по локализации метастазов в костях ($n = 202$)

Fig. 1. Patient distribution per bone metastases location ($n = 202$)

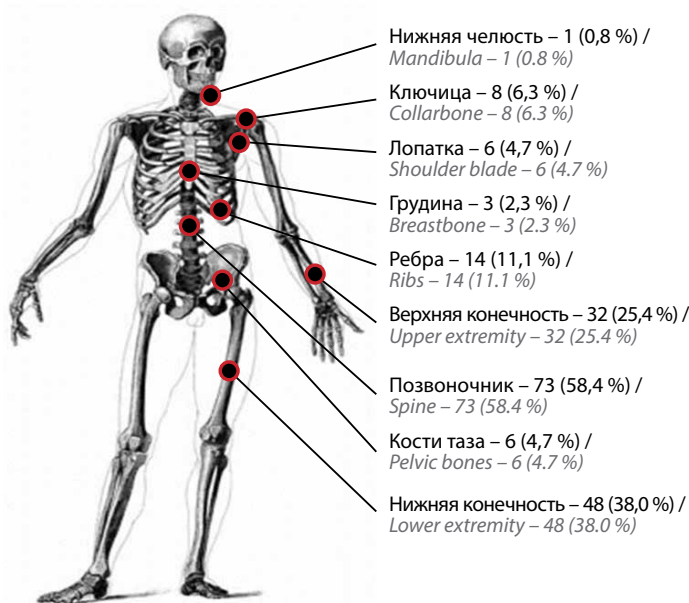


Рис. 2. Локализация олигометастазов рака почки в костях ($n = 126$)

Fig. 2. Location of kidney cancer oligometastases in bones ($n = 126$)

Клинический пример изложен последовательно, системно и доступно, выделены ключевые позиции в плане оценки клинической ситуации и обследования пациента, позволившие быстро и точно установить диагноз. К сожалению, имело место позднее обращение больного в медицинское учреждение, что не позволило начать эффективное лечение и привело к летальному исходу.

По данным литературы и нашему опыту, при неврологических расстройствах (в том числе плегиях и нейрогенных тазовых расстройствах) при выполнении паллиативных декомпрессионных операций на позвонках в течение 1-х суток возникновения неврологической симптоматики имеются хорошие шансы на восстановление нейрогенных расстройств, на 2–3-и сутки

шансы резко снижаются, через неделю рассчитывать на восстановление нейрогенных расстройств не приходится.

Данный случай еще раз обращает внимание клиницистов всех специальностей на многогранность и сложность проявлений метастатического рака почки, особенно с метастазами в костях и позвоночнике.

В.И. Широкопад, д.м.н., профессор

(ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»)

V.I. Shirokorad, MD, PhD, Professor

(Moscow City Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department)

Прогрессирующий рак предстательной железы с метастазированием в уретру: клинический случай

А.А. Кельн¹⁻³, Д.Г. Алифов¹, А.В. Ратобольских^{1,2}, М.А. Засорина¹, Л.В. Волынкина², А.В. Купчин^{2,3}, В.Г. Новоселов³, А.В. Вайрадян^{2,3}, М.С. Шведский¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³Областной урологический центр АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

Метастазы рака предстательной железы являются основной причиной смерти среди мужчин. Почти у всех мужчин, умерших от рака предстательной железы, имелись предшествующие метастазы в костях или других органах, включая лимфатические узлы, легкие и печень. Уретра – одна из самых редких локализаций метастазирования. В статье представлен клинический случай метастаза аденокарциномы предстательной железы, который развился через 36 мес после радикальной простатэктомии, описаны диагностика и лечение данного пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, аденокарцинома, метастаз, уретра

Для цитирования: Кельн А.А., Алифов Д.Г., Ратобольских А.В. и др. Прогрессирующий рак предстательной железы с метастазированием в уретру: клинический случай. Онкоурология 2022;18(4):136–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-136-140

Progressive prostate cancer with metastasis in the urethra: clinical case

A.A. Keln¹⁻³, D.G. Alifov¹, A.V. Ratobolskikh^{1,2}, M.A. Zazorina¹, L.V. Volynkina², A.V. Kupchin^{2,3}, V.G. Novoselov³, A.V. Vayradyan^{2,3}, M.S. Shvedskiy¹

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

³Regional Urological Center, “Neftyannik”; 8/1 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Artem Aleksandrovich Keln artyom-keln@yandex.ru

Prostate cancer metastases are a major cause of death among men. Almost all men who died from prostate cancer previously had metastases to the bones or other sites, including the lymph nodes, lung, and liver. Urethral metastases are one of the rarest locations of prostate cancer metastases. In this clinical case, we present a case of a man who had a recurrence of prostatic adenocarcinoma 36 months after radical prostatectomy; diagnosis and treatment of the patient are described.

Keywords: prostate cancer, adenocarcinoma, metastasis, urethra

For citation: Keln A.A., Alifov D.G., Ratobolskikh A.V. et al. Progressive prostate cancer with metastasis in the urethra: clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(4):136–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-136-140

Введение

Метастатический рак предстательной железы (РПЖ) – одна из основных причин смерти мужчин от злокачественных новообразований во всем мире [1]. В то время как пациенты с локализованными формами РПЖ чувствительны к андрогендепривационной терапии (АДТ)

и хорошо поддаются лечению, пациенты с метастатическим РПЖ приобретают устойчивость к АДТ и умирают от прогрессирования заболевания [2]. С увеличением заболеваемости локализованным РПЖ доля пациентов с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза в мире снизилась с 25 до 7 % за последние 20 лет [3],

в то время как общее число пациентов с первичным метастатическим РПЖ остается стабильным (около 400 тыс. мужчин в год). Пятилетняя выживаемость пациентов с отдаленными метастазами на момент установления диагноза увеличилась с 19 до 34 % за последние 30 лет [4].

Прогрессирование РПЖ в основном связано с появлением метастазов в регионарных лимфатических узлах и костях осевого скелета, но также часто в практике встречаются очаги в печени, легких, забрюшинных лимфатических узлах, надпочечниках. В то же время РПЖ способен метастазировать в уретру. В зарубежной литературе описано 5 случаев метастатического поражения уретры, в отечественной — ни одного.

Клинический случай

У пациента Е., 60 лет, в декабре 2017 г. при обследовании у уролога в поликлинике по месту жительства было выявлено повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 12,9 нг/мл. При трансректальном ультразвуковом исследовании предстательной железы в центральной зоне обнаружено большое скопление гиперэхогенных участков, расположенных в обеих долях, размерами до 7–8 мм. В периферической зоне левой доли определялся гипоехогенный участок размером до 20 мм с признаками кровотока при цветовом доплеровском картировании. Объем предстательной железы 50,4 см³. Данные пальцевого ректального обследования: предстательная железа увеличена в размере, плотная, безболезненная, междолевая борозда практически не определяется.

В январе 2018 г. пациенту была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы из 12 точек. Результат морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований: в 1 столбике высокодифференцированная аденокарцинома с градицией по шкале Глисона 6 (3 + 3) 100 %.

Больному была проведена радикальная робот-ассистированная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Послеоперационное морфологическое заключение: ацинарная аденокарцинома предстательной железы (объем опухоли

65 % от объема предстательной железы), сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), без инвазивного роста в семенные пузырьки, инвазия и рост за пределы капсулы железы. В простатической части уретры и линии резекции признаков опухолевого роста нет (рис. 1). В 13 удаленных лимфатических узлах с признаками вторичной смешанной гиперплазии без опухолевого роста.

С окончательным диагнозом РПЖ pT3aN0M0, III стадия, пациент находился на диспансерном наблюдении. При первом анализе через 8 нед после простатэктомии уровень ПСА составил 0,1 нг/мл. Через 8 мес у пациента был диагностирован биохимический рецидив (уровень ПСА 0,5 нг/мл). Локорегионарный рецидив и дистантные метастазы исключены при выполнении остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии органов малого таза, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.

Пациенту были проведены 6-месячный курс терапии аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и дистанционная лучевая терапия на ложе предстательной железы и малый таз с разовой очаговой дозой 2,3 Гр и суммарной очаговой дозой 50 Гр в формате 3D-конформного облучения. После проведенного лечения уровень ПСА не превышал значения 0,03 нг/мл.

В ноябре 2020 г. пациент начал предъявлять жалобы на наличие крови в первой порции мочи. Больному была выполнена уретероцистоскопия: в области проксимального бульбозного отдела уретры на расстоянии 4,0 см от уретровезикального анастомоза, на 7–8 ч условного циферблата определялось образование багрового цвета с бугристой поверхностью до 7 мм в диаметре. Выполнена щипковая биопсия, результат которой показал морфологическую картину метастаза ацинарной аденокарциномы предстательной железы в уретре. Результат ИГХ-исследования: метастаз ацинарной аденокарциномы, клетки опухоли ПСА+, цитокератин 7—. Пациенту были проведены магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением, КТ органов брюшной полости и грудной клетки, колоноскопия. По данным обследований признаков опухолей другой локализации, рецидива и метастазирования РПЖ не выявлено.

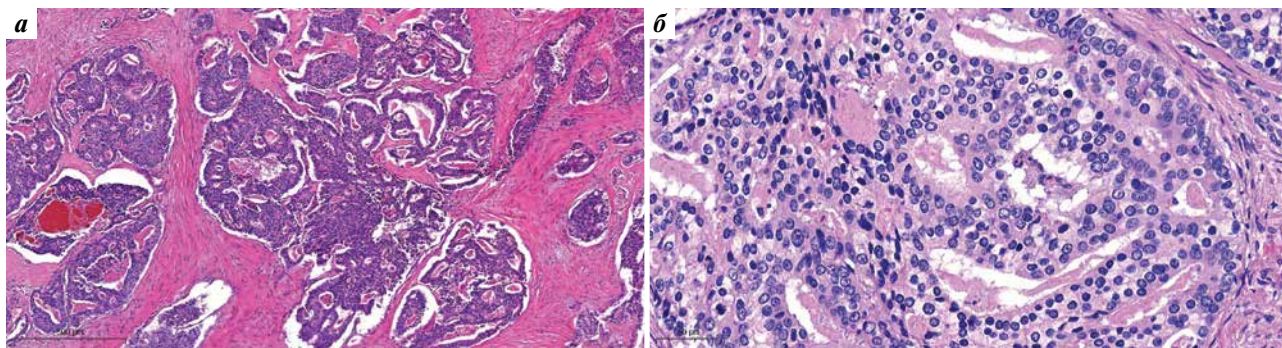


Рис. 1. Ацинарная аденокарцинома первичной опухоли предстательной железы (окраска гематоксилином и эозином, ×500 (а), ×50 (б))
Fig. 1. Acinar adenocarcinoma of primary tumor of the prostate (hematoxylin and eosin staining, ×500 (a), ×50 (b))

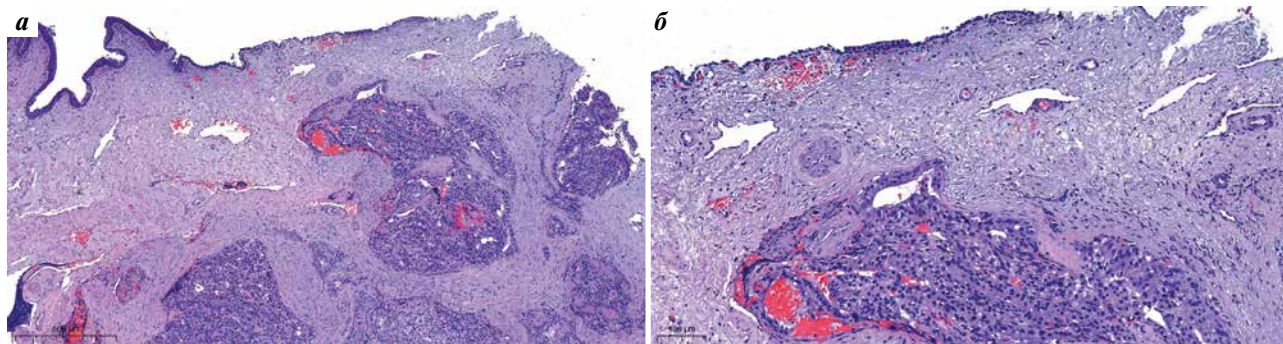


Рис. 2. Метастаз ацинарной аденокарциномы предстательной железы в уретре (окраска гематоксилином и эозином, $\times 500$ (а), $\times 100$ (б))
Fig. 2. Metastasis of acinar adenocarcinoma of the prostate (hematoxylin and eosin staining, $\times 500$ (a), $\times 100$ (b))

С учетом сохраняющейся периодической гематурии и в целях получения большего количества материала для морфологического исследования пациенту было выполнено оперативное лечение на уретре.

Была проведена резекция уретры с анастомозом по Хольцову. Макроскопическая оценка: фрагмент уретры размером $2,0 \times 1,2 \times 0,6$ см, слизистая оболочка розовая, структура слоев уретры сохранена, экзофитное образование размером $0,8 \times 0,4 \times 0,3$ см, ярко-коричневого цвета, занимающее 1/3 просвета. Морфологическая картина метастаза ацинарной аденокарциномы предстательной железы в уретре с очагами периваскулярного роста, с опухолевыми эмболами в нескольких сосудах (рис. 2).

В сентябре 2021 г. пациент самостоятельно обнаружил 2 образования в кавернозных телах полового члена. Уровень ПСА составлял $<0,02$ нг/мл. Пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). По заключению исследования выявлены очаги накопления радиофармацевтического препарата в области проксимальной части уретры и головки полового члена, а также изменения в правом тазобедренном суставе — сомнительные данные об опухолевой природе, вероятнее, воспалительные изменения. У пациента исследованы серологические маркеры нейроэндокринной опухоли, которые оказались в пределах нормальных значений: уровни нейронспецифической енолазы 5,22 нг/мл (норма 0,05—370 нг/мл), хромогранин А 17,7 нг/мл (норма 0—93 нг/мл).

Для получения морфологического материала пациенту было предложено провести оперативное лечение на половом члене. Выполнено удаление образований. Макроскопическая оценка: фрагменты ткани размерами $1,0 \times 0,7 \times 0,6$ и $1,2 \times 1,0 \times 1,0$ см, ярко-коричневого цвета. Морфологическая картина образований — ацинарная аденокарцинома (метастаз аденокарциномы предстательной железы) с суммой баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), с признаками сосудистой инвазии, очагами изъязвления опухоли. Результат ИГХ-исследования: метастаз ацинарной аденокарциномы, клетки опухоли ПСА+, цитокератин 7+. По данным ИГХ-исследования отсутствовала экспрессия

маркеров CD56, синаптофизина, что исключает нейроэндокринную дифференцировку опухоли, также не выявлена микросателлитная нестабильность. Данные всех имеющихся опухолевых образцов обсуждены с использованием телемедицинских технологий в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Окончательное патоморфологическое заключение соответствовало локальному отчету.

Был проведен анализ статуса мутаций генов, отвечающих за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации. Выявлено наличие мутации CHEK2.

Обсуждение

В литературе практически отсутствуют исследования с большой выборкой пациентов с метастазами РПЖ в уретре, ввиду того что данный путь прогрессии опухоли крайне редкий. Нет единого мнения относительно подходов к лечению таких пациентов, поскольку невозможно провести крупные рандомизированные испытания. В настоящий момент оптимальные терапевтические подходы основываются на клинических рекомендациях лечения метастатического РПЖ и ретроспективном анализе описанных в литературе случаев [5].

Впервые случай метастазирования РПЖ в уретру был описан F. Aydin в 1993 г. Гистологически образование уретры имело те же микроскопические характеристики, что и диагностированная годом ранее аденокарцинома предстательной железы. Автор предположил, что такой вид метастазирования мог быть спровоцирован проведением трансуретральной резекции предстательной железы [6]. Другой клинический случай был описан G.B. Taylor и соавт. в 1998 г. Авторы отметили изолированное метастазирование в уретру после катетеризации и трансуретральной резекции предстательной железы [7].

В 2001 г. С. Ohyama и соавт. описали клинический случай обнаружения метастаза в уретре до выявления первичного РПЖ. В связи с этим была применена другая тактика лечения: проведена неoadъювантная терапия цисплатином и пирарубицином с последующей радикальной простатэктомией [8]. Другой метод лечения метастаза в уретре выбрали J.M. Green и соавт. Пациенту была выполнена трансуретральная резекция

образования и АДТ [9]. У всех пациентов в описанных клинических случаях зарегистрирована хорошая выживаемость при наблюдении в течение 14 мес. В то же время все авторы предполагают появление такого редкого вида метастазирования из-за проведения трансуретральных хирургических вмешательств на предстательной железе. В нашем случае простатэктомия была выполнена с помощью робот-ассистированной техники, что исключает данный этиологический фактор.

На сегодняшний день одной из наиболее перспективных сфер является изучение известных маркеров при нетипичном клиническом течении РПЖ, а именно анализ генетических паттернов. Наследственный фактор в развитии онкопатологии играет большую роль. В связи с этим все чаще врачи-онкологи исследуют своих пациентов на наличие онкогенов или мутаций в генах-супрессорах. В настоящее время в панель исследуемых генов входят *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*. Не так давно в диагностические панели генетического тестирования был включен *CHEK2*. Панели нацелены на различные наследственные виды РПЖ, и *CHEK2* входит в число генов с самой высокой частотой мутаций. Однако наличие множества вариантов неизвестной значимости с определенной распространенностью в популяции не позволяет точно оценить риск, связанный с конкретными типами опухолей у носителей мутации *CHEK2*. Таким образом, обнаружение варианта *CHEK2* иногда воспринимается как препятствие для окончательной генетической интерпретации, а не как преимущество для клинического ведения пациента. Наиболее частые локализации злокачественных новообразований при мутации *CHEK2* – молочная, предстательная железы и др. [9].

Связь мутации *CHEK2* с развитием РПЖ была предположена еще в 2003 г., когда X. Dong и соавт. выявили 18 уникальных мутаций *CHEK2* у 15 (3,75 %) из 400 пациентов со спорадическим РПЖ и у 11 (3,69 %) из 298 пациентов с герминальным РПЖ [10]. Эта ассоциация была подтверждена в последующих исследованиях. Так, результаты исследования L. Stolarova и соавт. продемонстрировали, что 82 (11,8 %) из 692 мужчин с метастатическим РПЖ несут мутацию в некоторых из 16 проанализированных генов репарации ДНК. Носители *BRCA2* ($n = 37$; 44 %), *ATM* ($n = 11$; 13 %), *CHEK2* ($n = 10$; 12 %) и *BRCA1* ($n = 6$; 7 %) составили более 75 % всех носителей мутаций [11].

Эти данные подтвердили P. Isaacsson Velho и соавт., которые обнаружили аналогичную долю носителей мута-

ции (21 (14 %) из 150) среди пациентов с РПЖ с идентичной долей пораженных генов: *BRCA2* ($n = 9$; 43 %), *ATM* ($n = 3$; 14 %), *CHEK2* ($n = 3$; 14 %) и *BRCA1* ($n = 2$; 9 %) [12]. Более того, у пациентов с мутациями значительно чаще выявлялись внутрипротоковая аденокарцинома (47,6 % против 11,6 % у носителей; $p = 0,003$) и наличие лимфоваскулярной инвазии (52,3 % против 13,9 %; $p < 0,001$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что генетическое тестирование следует предлагать пациентам с этими клинико-патологическими характеристиками.

Более крупный перекрестный анализ данных 1328 мужчин с РПЖ, проведенный V.N. Giri и соавт., выявил 15,6 % носителей мутаций. У 10,9 % пациентов были обнаружены мутации в генах репарации ДНК (*BRCA2* > *CHEK2* > *ATM* > *BRCA1*) с морфологическим типом опухоли оценки по шкале Глисона ≥ 8 [13].

Y. Wu и соавт. проанализировали связь выживаемости пациентов с РПЖ с мутациями *CHEK2*. Авторы отметили, что наличие мутации *CHEK2* ассоциировано с большим риском смерти по сравнению с таковым в общей популяции пациентов с РПЖ (1,28 % против 0,16 %; $p = 0,004$) [14].

S. Yadav и соавт. не обнаружили существенной взаимосвязи между носительством мутаций и выживаемостью пациентов, но они выявили, что мутации в *ATM*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FANCM* и *TP53* значительно чаще встречались у пациентов с метастатическими формами РПЖ [15].

В нашем клиническом примере пациент является носителем мутации гена *CHEK2*. С учетом того что, по изученным данным литературы, имеется высокая вероятность прогрессирования РПЖ, в ходе диспансерного наблюдения за пациентом проводится комплекс обследований: регулярное определение уровней ПСА и тестостерона, оценка локального статуса, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА 1 раз в 3 мес. На данный момент пациент получает комбинированную АДТ: аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и ингибиторы андрогеновых рецепторов нового поколения. В то же время с учетом наличия у пациента мутации *CHEK2* при прогрессировании РПЖ возможно изменение лечения на терапию PARP-ингибиторами.

Заключение

Метастазирование РПЖ в уретру является довольно редким. К факторам риска развития такой патологии можно отнести прежде всего наличие генетических факторов, низкую степень дифференцировки, более высокую стадию Т.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
2. Litwin M.S., Tan H.J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA* 2017;317(24):2532–42. DOI: 10.1001/jama.2017.7248
3. Кельн А.А., Алифов Д.Г., Купчин А.В. Совершенствование скрининговых программ раннего выявления рака предстательной железы. Академический журнал Западной Сибири 2019;15(5 (82)):42–3. DOI: 10.1001/jama.2017.7248
Keln A.A., Alifov D.G., Kupchin A.V. Improvement of screening programs for early detection of prostate cancer. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia* 2019;15(5 (82)):42–3. (In Russ.).
4. Holm H.V., Dahl A.A., Klepp O.H., Fosså S.D. Modern treatment of metastatic prostate cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017;137(11):803–5. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0265
5. Eng T.Y., Chen T.W., Patel A.J. et al. Treatment and outcomes of primary urethra cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41(9):905–8. DOI: 10.1097/COC.0000000000000391
6. Aydin F. Endometrioid adenocarcinoma of prostatic urethra presenting with anterior urethral implantation. *Urology* 1993;41(1):91–5. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90255-9
7. Taylor G.B., McNeal J.E., Cohen R.J. Intraductal carcinoma of the prostate metastatic to the penile urethra: a rare demonstration of two morphologic patterns of tumor growth. *Pathology* 1998;30(2):218–21. DOI: 10.1080/00313029800169306
8. Ohya C., Takyu S., Yoshikawa K. et al. Adenocarcinoma arising from the prostatic duct mimicking transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2001;8(7):408–11. DOI: 10.1046/j.1442-2001.00323.x
9. Green J.M., Tang W.W., Jensen B.W., Orihuela E. Isolated recurrence of ductal prostate cancer to anterior urethra. *Urology* 2006;68(2):428.e13–5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.024
10. Dong X., Wang L., Taniguchi K. et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):270–80. DOI: 10.1086/346094
11. Stolarova L., Kleiblova P., Janatova M. et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells* 2020;9(12):2675. DOI: 10.3390/cells9122675
12. Isaacsson Velho P., Silberstein J.L., Markowski M.C. et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 2018;78(5):401–7. DOI: 10.1002/pros.23484
13. Giri V.N., Hegarty S.E., Hyatt C. et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2019;79(4):333–9. DOI: 10.1002/pros.23739
14. Wu Y., Yu H., Zheng S.L. et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018;78(8):607–15. DOI: 10.1002/pros.23505
15. Yadav S., Hu C., Hart S.N. et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(13):1409–18. DOI: 10.1200/JCO.19.02190

Вклад авторов

А.А. Кельн: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
Д.Г. Алифов, М.А. Засорина: статистический анализ полученных данных;
А.В. Ратобольских, А.В. Вайрадян: анализ полученных данных;
Л.В. Волюнкина, А.В. Купчин: обзор публикаций по теме статьи;
В.Г. Новоселов, М.С. Шведский: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.A. Keln: concept and study design development, article writing;
D.G. Alifov, M.A. Zazorina: statistical analysis of the obtained data;
A.V. Ratobolskikh, A.V. Vayradyan: analysis of the obtained data;
L.V. Volynkina, A.V. Kupchin: reviewing of publications of the article's theme;
V.G. Novoselov, M.S. Shvedskiy: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Кельн / A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>
Д.Г. Алифов / D.G. Alifov: <https://orcid.org/0000-0003-2504-8353>
А.В. Ратобольских / A.V. Ratobolskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1099>
М.А. Засорина / M.A. Zazorina: <https://orcid.org/0000-0002-5347-9970>
А.В. Купчин / A.V. Kupchin: <https://orcid.org/0000-0002-0818-8621>
М.С. Шведский / M.S. Shvedskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58/06.1 от 07.04.2022.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58/06.1 dated 07.04.2022.

The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 07.04.2022. Принята к публикации: 21.01.2023.

Article submitted: 07.04.2022. Accepted for publication: 21.01.2023.

Рак мочевого пузыря: что нового в 2021–2022 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 настоящем обзоре представлены основные направления исследований рака мочевого пузыря (РМП) за период 2021–2022 гг. Большое внимание уделено молекулярно-биологическим исследованиям как в области первичной диагностики, так и в плане прогнозирования течения заболевания. На основании молекулярно-генетических данных предлагается использовать 3 основных типа РМП, отличающихся по чувствительности к химиопрепаратам. Основным методом лечения больных инвазивным РМП является цистэктомия. Приведены данные об осложнениях радикальной цистэктомии в различные сроки наблюдения в зависимости от приобретенного опыта, а также сравнительные результаты временных затрат и осложнений при открытой и робот-ассистированной операциях. Разрабатываются методы органосохраняющего лечения как альтернативы цистэктомии. Изучаются новые схемы лекарственного лечения в сочетании с дистанционной лучевой терапией. В ряде приведенных исследований результаты лекарственного лечения не уступают таковым радикальной цистэктомии. Продолжается активное изучение новых химиотерапевтических препаратов для улучшения результатов лечения распространенного РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, генетический маркер, цистэктомия, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря: что нового в 2021–2022 гг. Онкоурология 2022;18(4):141–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-141-146

Bladder cancer: what's new in 2021–2022

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 review presents the main lines of research on bladder cancer in 2021 and 2022. The review largely focuses on molecular studies in the context of primary diagnosis and disease progression. Based on molecular and genetic data, 3 main types of bladder cancer with varying sensitivity to chemotherapy drugs can be identified. The main treatment approach to invasive bladder cancer is cystectomy. Data on complications after radical cystectomy in different follow-up periods depending on experience, as well as comparative results of open and robot-assisted surgeries in the context of time expenditure and complications are discussed. Methods of organ-saving treatment as alternatives to cystectomy are being developed. New regimens of drug treatment in combination with external beam radiotherapy are being investigated. In some studies, results of drug treatment are equal to results of radical cystectomy. Active investigation of new chemotherapy drugs for improvement of treatment results of advanced bladder cancer continues.

Keywords: bladder cancer, genetic marker, cystectomy, organ-saving treatment

For citation: Karyakin O.B. Bladder cancer: what's new in 2021–2022. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(4):141–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-141-146

Основным методом лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) является трансуретральная резекция с последующей профилактической терапией, направленной на снижение вероятности

развития рецидива опухоли. Главный метод профилактики — иммунотерапия вакциной БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена). По данным литературы, только 50 % больных получают пользу от введения БЦЖ. Разработаны

различные методы улучшения результатов лечения. В основном это изучение молекулярно-биологических особенностей опухоли в целях наиболее дифференцированного подхода к лечению.

F.C. De Jong и соавт. представили результаты исследования, направленного на стратификацию пациентов с немышечно-инвазивным РМП группы высокого риска и выявление молекулярных подтипов с помощью анализа всего транскриптома. Авторы проводили РНК-секвенирование из парафиновых блоков опухолевых тканей, содержащих более 80 % злокачественных клеток. Конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП). РНК-секвенирование выявило 3 подтипа ответа на БЦЖ-терапию (BRS1–3). Многофакторный анализ показал, что у пациентов с опухолями BRS3 ВБП ниже по сравнению с пациентами с опухолями BRS1/2. Опухоли, которые рецидивировали после введения БЦЖ, были сильно обогащены подтипом BRS3. Полученные результаты представляют клинический инструмент для улучшения идентификации больных немышечно-инвазивным РМП высокого риска, который может быть использован для отбора пациентов для ранней радикальной цистэктомии (РЦЭ) [1].

Исследование оценки молекулярно-биологических факторов прогноза продолжили M. Farha и соавт., которые изучали прогностическое и терапевтическое значение интегративного молекулярного подтипа и иммунных особенностей при локализованном мышечно-инвазивном РМП (МИРМП). Выявлено 2 кластера, обогащенных макрофагами, которые продемонстрировали снижение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с остальной когортой. Проведенный анализ показал прогностическую значимость базального/плоскоклеточного подтипа с обогащением макрофагами у пациентов с локализованным МИРМП. После дополнительного исследования эта подгруппа может быть менее поддающейся лечению ингибиторами контрольных точек [2].

Продолжаются сравнительные исследования эффективности химиолучевой терапии (ХЛТ) МИРМП. B. De Ruiter и соавт. в 3 центрах проводили дистанционную лучевую терапию больным МИРМП стадии cT2–T4N0M0. Авторы оценивали 2-летнюю локорегионарную безрецидивную выживаемость. В исследование были включены 240 больных, 13 % из них выполнена неoadъювантная химиотерапия, 8 % — лимфодиссекция перед ХЛТ. Безрецидивная выживаемость через 1, 2 и 5 лет после постановки диагноза составила 94, 83 и 70 % соответственно. Полная клиническая регрессия после ХЛТ отмечена у 210 из 240 больных. Выживаемость больных МИРМП стадии T2 была значительно выше по сравнению с таковой при стадии T3–T4. По данным авторов, в многоцентровом исследовании через 2 года наблюдения локорегионарная безре-

цидивная выживаемость после ХЛТ составила 76 % для больных неметастатическим МИРМП [3].

Изучаются различные методы введения препаратов. Так, D. Hayne и соавт. оценивали начальные результаты подслизистого введения дурвалумаба. Пациентам вводили 25/75/150 мг дурвалумама, растворимого в 25 мг физиологического раствора. «Холодную» щипковую биопсию выполняли непосредственно перед инъекцией дурвалумаба и после инъекции до проведения цистэктомии. Данные биопсии заносили в отчет для последующей оценки. В исследование были включены 8 (89 %) мужчин и 1 женщина, средний возраст пациентов составил 72 года. У 9 больных отмечено 14 побочных эффектов. Всем пациентам выполнена плановая цистэктомия. Видимая опухоль выявлена только у 4 больных. Результаты иммунологического исследования показали различное воздействие на иммунные клетки, точкой приложения были лимфатические узлы. Планируется дальнейшее изучение роли субуротелиального введения дурвалумаба в дозе 150 мг у больных немышечно-инвазивным РМП [4].

Этиология и патогенез злокачественных опухолей являются одними из важных предметов оценки для изучения причин развития онкологических заболеваний. В литературе имеются сообщения о развитии вторичных злокачественных опухолей после облучения таза. A. Salib и соавт. изучили данные 2 102 192 больных с первичными злокачественными опухолями (предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки, тела матки, прямой кишки). В каждом случае авторы сравнили частоту всех вторичных злокачественных новообразований у облученных и необлученных пациентов для определения канцерогенного эффекта лучевой терапии (ЛТ). В общей сложности у 113 322 пациентов после ЛТ развились вторичные опухоли (18 411 — предстательной железы, 1026 — мочевого пузыря, 1410 — шейки матки, 2179 — тела матки, 3273 — прямой кишки). Относительный риск развития вторичного злокачественного новообразования после ЛТ составил 2,57 у пациентов с раком предстательной железы, 1,24 у пациенток с раком тела матки и 1,09 у пациенток с раком шейки матки. Общий кумулятивный риск развития вторичных злокачественных новообразований органов малого таза составил 2,09, особенно у пациентов с РМП (6,90), раком предстательной железы (2,74) и раком тела матки (1,21). Авторы сделали вывод о том, что ЛТ является фактором неблагоприятного прогноза последующего развития РМП [5].

Важными прогностическими факторами успеха лечения являются анализ и прогнозирование осложнений после радикального хирургического лечения. K.J. Chua и соавт. представили современный анализ осложнений после цистэктомии. С помощью базы данных Национальной программы повышения качества хирургии авторы оценили результаты РЦЭ, проведенных в пе-

риод с 2006 по 2018 г. по поводу недиссеминированного РМП. Результаты изучали в 3 разных периода: 2006–2011, 2012–2014, 2015–2018 гг. По тяжести осложнения классифицировали как незначительные (инфекция мочевыводящих путей, пневмония, переливание крови и др.) и значительные (повторная госпитализация, повторная операция, сепсис/септический шок, тромбоз глубоких вен, почечная недостаточность и др.). Оценили результаты 11 351 РЦЭ. Средняя продолжительность пребывания в стационаре в соответствующие периоды исследования составила 10,5; 9,8 и 8,6 дня, смертность – 2,7; 1,7 и 2,0 %. Сделано заключение, что за исследуемый период время пребывания в стационаре снизилось, как и частота развития большинства осложнений [6].

В связи с развитием эндоскопической хирургии постоянным вопросом обсуждения остаются результаты открытого метода по сравнению с интракорпоральным. Р. Khetrapal и соавт. в исследование IROC с участием 9 центров в Великобритании включили пациентов после внутрибрюшной роботической цистэктомии с рандомизацией 1:1 в группы: удаления мочевого пузыря предбрюшинным доступом и с помощью лапароскопической техники. Всего в исследование включены 338 больных. Первичными конечными точками были продолжительность жизни и результаты лечения через 90 дней после операции. Вторичными – выживаемость, осложнения, рецидив рака, физическая активность и качество жизни. В обеих группах чаще выполнялась пластика из сегмента подвздошной кишки. После интракорпоральных операций медиана времени пребывания вне больницы была выше и составила 80 дней, в группе открытых операций – 82 дня. В течение первых 90 дней наблюдения средний срок пребывания в стационаре составил 7 дней в группе интракорпоральных операций по сравнению с 8 днями при открытых операциях. Также отмечено меньшее количество повторных операций при интракорпоральных операциях. В течение 90 дней после операции умерли 6 (1,8 %) пациентов. Качество жизни оценивали с помощью опросников EORTC QLQ-C30. Отмечено улучшение качества жизни при интракорпоральном подходе по сравнению с открытым доступом в период до 12 нед, но эти показатели были одинаковыми при сроке 26 нед. В группах не наблюдалось различий в частоте развития рецидивов рака и показателях ОВ. Таким образом, после интракорпоральных операций больные проводили меньше времени в клинике за период 90 дней наблюдения и имели более быстрое восстановление [7].

Большой интерес представляют данные о сравнении системной терапии с РЦЭ при нематастатическом РМП. Роль РЦЭ при нематастатическом клинически распространенном РМП с поражением лимфатических узлов (cN2–3) является спорной. В исследовании Н. Garg и соавт. пациенты с нематастатическим МИРМП

(cT2–T4N2–3M0) с прогрессирующей лимфаденопатией были разделены на 3 группы: пациентам группы А выполнено радикальное хирургическое вмешательство с неоадьювантной/адьювантной терапией или без нее; пациентам группы В – системная терапия; пациентам группы С лечение не проводилось. К прогностическим факторам относились мужской пол, возраст до 70 лет, микропапиллярная уротелиальная карцинома. Медиана ОВ в группе А составила 20 мес, в группе В – 11,1 мес, в группе С – 6,1 мес. Анализ результатов показал, что 5-летняя ОВ была выше в группе А – 25,9 мес против 13,4 мес в группе В. Авторы сделали выводы, что при нематастатическом РМП (M0) с клиническим поражением лимфатических узлов (cT2–T4N2–3) РЦЭ обеспечивает более высокую выживаемость по сравнению с только системной терапией [8].

Крайне важной является оценка периоперационных осложнений после РЦЭ по поводу РМП. В анализе С. Lonati и соавт. подчеркивается, что РЦЭ остается тяжелым бременем с высоким риском периоперационных осложнений. В 25 специализированных центрах в период с 2001 по 2020 г. был пролечен 4371 больной. Отмечались следующие осложнения: повреждение желудочно-кишечного тракта, сосудов, периферических сосудов, нервов, кожи и смерть. Авторы оценивали ранние (<30 дней) и поздние (30–90 дней) осложнения. Открытые, лапароскопические и роботизированные РЦЭ выполнены у 69,1; 10,7 и 20,2 % пациентов соответственно. Переход от роботизированной к открытой операции имел место у 3 пациентов. В целом у 3,8 % больных развились интраоперационные осложнения: повреждение сосудов – у 40,6 %, повреждение желудочно-кишечного тракта – у 32,8 %, интраоперационная смерть зарегистрирована в 1,1 % случаев. У 64,1 % пациентов возникли послеоперационные осложнения: ранние – у 57,6 %, поздние – у 17,9 %. Инфекционные осложнения наблюдались у 26 %, анемия – у 20,3 %, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта – у 18,3 %, мочеполовой системы – у 13,2 % больных. Смерть от ранних и поздних осложнений наступила у 1,5 и 0,6 % больных соответственно. При многовариантном анализе предшествующая абдоминальная операция и опыт хирурга были независимыми предикторами интраоперационных осложнений. Женский пол, предоперационная антикоагулянтная терапия и гемотранфузии явились независимыми предикторами послеоперационных осложнений. Хирургическая техника РЦЭ не была независимым предиктором каких-либо осложнений [9].

Часто в клинической практике встречается несколько онкологических заболеваний, например РМП и рак предстательной железы. Затрудненное мочеиспускание в случае поражения опухолью выходных отделов мочевого пузыря является основной клинической проблемой.

В таких случаях выполняется трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря (ТУРМП) и трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП). Е. Laukhtina и соавт. ретроспективно проанализировали результаты рандомизированных исследований, в которые вошли данные больных из 12 клиник Европы, получавших либо только ТУРМП, либо ТУРМП и ТУРП. Частота и продолжительность осложнений были сопоставимы между группами. Процедура ТУРМП + ТУРП чаще сопровождалась промыванием физиологическим раствором. В группе только ТУРМП пациенты получали немедленную инстилляцию противоопухолевыми препаратами. Медиана времени наблюдения составила 42 мес. Рецидивов было больше после ТУРМП (46 %) по сравнению с группой ТУРМП + ТУРП (28 %; $p < 0,001$). Интересно, что рецидивы чаще возникали на шейке мочевого пузыря в группе только ТУРМП. Процедура ТУРМП + ТУРП была связана с увеличением безрецидивного периода, но не ВБП. Таким образом, ТУРМП + ТУРП, вероятно, является безопасной процедурой, которая повышает безрецидивный период и потенциально предотвращает развитие рецидива в области шейки мочевого пузыря [10].

В целях улучшения результатов хирургического лечения используются различные комбинации лекарственной терапии в неоадьювантном режиме, когда невозможно применение цисплатина. В. Szabados и соавт. представили окончательные результаты исследования AVACUS по неоадьювантному применению атезолизумаба у пациентов с МИРМП (T2–T4aN0M0), которым не подходит терапия цисплатином. Исследовались частота полного ответа и динамические изменения Т-клеточных биомаркеров. Были изучены показатели 2-летней безрецидивной выживаемости и ОВ, проанализированы новые тканевые биомаркеры и циркулирующие опухолевые ДНК. Среднее время наблюдения составило 25 мес. По крайней мере 1 цикл атезолизумаба получили 95 больных. В связи с прогрессированием заболевания 8 больных не подверглись РЦЭ. Полный ответ достигнут у 31 % пациентов. Двухлетняя безрецидивная выживаемость и ОВ составила 68 и 75 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что неоадьювантное применение атезолизумаба при МИРМП ассоциируется с клиническим ответом и высокой безрецидивной выживаемостью. Отмечена корреляция экспрессии CD8⁺ и циркулирующей опухолевой ДНК с исходом заболевания. Такие данные могут быть использованы в будущем для персонализированного выбора терапии [11].

Сочетание химиотерапии с ЛТ при МИРМП привлекает все большее внимание специалистов в качестве альтернативы цисплатину. Е. Hall и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы BC2001 почти при 10-летнем наблюдении оценили результаты ХЛТ при МИРМП. В исследование в пе-

риод с 2001 по 2008 г. были отобраны 458 пациентов с МИРМП стадии T2–T4aN0M0, 360 из них рандомизированы в группу ЛТ ($n = 178$) или ХЛТ ($n = 182$). Среднее время наблюдения составило 9,9 года. Режим ЛТ: 55 Гр за 20 фракций в течение 4 нед или 64 Гр за 32 фракции в течение 6,5 нед. Пациентам группы ХЛТ одновременно с ЛТ вводили 5-фторурацил и митомицин С. ХЛТ улучшила локорегионарный контроль и инвазивный локорегионарный контроль над опухолью: увеличила безрецидивную выживаемость, выживаемость без метастазов, ОВ. Частота цистэктомии за период наблюдения 5 лет составила 14 % при ХЛТ против 22 % только при ЛТ. Долгосрочные результаты подтверждают преимущества одновременного использования 5-фторурацила и митомицина С с ЛТ при МИРМП [12].

Поиск новых схем лекарственной терапии является приоритетной задачей в лечении больных распространенным РМП. Р. Kumar и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании изучили применение комбинации гемцитабина и карбоплатина против схемы гемцитабина и паклитаксела у больных с распространенным уротелиальным раком, не подходящих для лечения цисплатином. Длительность исследования составила 18 мес. Пациенты ($n = 32$) были рандомизированы в группы А (гемцитабин и карбоплатин) и В (гемцитабин и паклитаксел). В группах А и В соответственно частота общего ответа составила 40 и 88,4 %, медиана ВБП — 3,7 и 3,8 мес, медиана ОВ — 7,3 и 14,0 мес. В связи с развитием нежелательных явлений госпитализация потребовалась 37,5 % пациентов группы А и 12,5 % пациентов группы В [13].

Одним из основных критериев эффективности лечения является выживаемость больных. S. Perimbeti и соавт. изучили этот показатель после РЦЭ при локализованном РМП с клинически положительным поражением лимфатических узлов. Целью исследования была оценка ОВ больных, получавших системную химиотерапию с РЦЭ или без нее. Были идентифицированы 8464 больных, из них 3565 (42 %) пациентам проведена РЦЭ и системная химиотерапия, 4899 (57,9 %) — только химиотерапия. Пятилетняя ОВ в группе РЦЭ + химиотерапия составила 34,1 %, в группе только химиотерапии — 36,1 % ($p = 0,06$). Достоверных различий между группами не выявлено [14].

Различные подходы к лечению РМП показывают результаты, которые требуют объективной оценки для определения клинической эффективности. А. R. Zlotta и соавт. провели сравнение РЦЭ с тримодальной терапией (ТМТ) МИРМП. В исследование были включены 703 пациентов с МИРМП (T2–T3/4aN0M0), 421 из них проведена РЦЭ, 282 — ТМТ. У всех больных размер опухоли был <7 см, отсутствовал гидронефроз. В исследовании оценивали выживаемость без метастазов, ОВ, выживаемость без поражения тазовых лим-

фатических узлов. Через 5 лет выживаемость без метастазов в группах РЦЭ и ТМТ составила 73 и 78 %. Конечная стадия pT в группе РЦЭ определена как pT0 у 14 % пациентов, pT1 – у 7 %, pT2 – у 29 %, pT3/4 – у 42 %. Летальность в группе РЦЭ составила 2,1 %. Авторы сделали заключение, что ТМТ и РЦЭ обеспечивают эквивалентный результат. ТМТ не следует резервировать только для нехирургических подходов. Предложение ТМТ может предоставить больному выбор лечения [15].

Исследовательские центры и лаборатории проводят постоянный поиск новых подходов к лечению уротелиального рака. Приоритет в этом принадлежит молекулярно-биологическим исследованиям, которые могут привести к разработке новых препаратов и видов лечения. I.E. Ertl и соавт. провели молекулярный и фармакологический скрининг терапии РМП: открытие клофарабина как высокоактивного соединения. Гетерогенность РМП является серьезной проблемой для разработки новых методов лечения. Однако с учетом высокой частоты рецидива и/или неэффективности лечения оценка терапевтических стратегий является клинической необходимостью. Была всесторонне охарактеризована коллекция коммерчески доступных клеточных линий РМП ($n = 32$). Для проведения высокопроизводительного скрининга лекарств выбрана панель из 23 клеточных линий, представляющих широкий спектр РМП. Клофарабин, который относится к классу антиметаболитов и используется в качестве 3-й линии лечения острого лимфобластного лейкоза у детей, был среди ограниченного числа препаратов, оказывающих ингибирующее действие на клеточные линии всех подтипов. Для проверки

эффектов *in vivo* была использована модель ксенотрансплантата клеток для уротелиальной карциномы. Хорошо переносимые дозы клофарабина вызвали полную ремиссию у всех получавших лечение животных ($n = 12$) с заболеванием как ранней, так и поздней стадии [16].

Результаты недавних исследований показали, что РМП можно классифицировать на подтипы с различной чувствительностью к доступным в настоящее время методам лечения. Эти открытия также выявили гетерогенную и сложную природу РМП, приводящую к частой и ранней резистентности и высокой частоте неэффективного лечения. Клофарабин первоначально был разработан для лечения гематологических онкологических заболеваний. Кроме этого, ранее было показано, что препарат эффективно усваивается тканями мочевого пузыря. Высокая эффективность клофарабина *in vivo* предполагает, что препарат может иметь высокую клиническую значимость. Планируется дополнительно оценить влияние клофарабина на дополнительные модели ксенотрансплантатов. Также будет проведена оценка биомаркеров для отбора пациентов с РМП, которым лечение клофарabiном может принести пользу. Наконец, необходимы клинические испытания для оценки эффективности клофарабина в улучшении устойчивого результата лечения у пациентов с РМП.

Представленные в настоящем обзоре данные не могут осветить все новые разработки лечения РМП за 2021–2022 гг. Приведен ряд исследований основных направлений, которые будут в дальнейшем развиваться и могут привести к появлению новых более эффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Jong F.C., Laajala T.D., Hoedemaeker R.F. et al. MP06-01 Non-muscle invasive bladder cancer subtypes with differential response to intravesical bacillus Galmette–Guerin. J Urol 2021;207(5S). DOI: 10.1101/2021.11.30.21266988
- Farha M., Cotta B., Vince R. et al. Prognostic value and therapeutic implications of an integrative molecular subtype and immune content classifier in localized muscle-invasive bladder cancer. 37th Annual EAU Congress, 2022. Abstract A0895.
- De Ruiter B., Van De Kamp M.W., Van Steenberghe J.P.Z. et al. A multicenter cohort of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for muscle invasive bladder carcinoma: results of the past 10 years. 37th Annual EAU Congress, 2022. Abstract A0905.
- Hayne D., Swarbrick N., McCombie S. et al. SUB-urothelial durvalumab injection: 1 (SUBDUE-1) – results from the first nine urothelial cancer patients using a dose-escalation schedule. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6): abstract 483. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.483
- Salib A., McPartland C., Ryan Mark J. et al. Risk of secondary malignancies after pelvic radiation: a population-based analysis. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6):abstract 478. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.478
- Chua K.J., Patel H.V., Srivastava A. et al. Contemporary analysis of cystectomy complications. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6):abstract 473. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.473
- Khetrapal P., Catto J., Ambler G. et al. PD42-02 Results of the intracorporeal robotic vs open (IROC) multi-centre randomised trial. J Urol 2022;207(5S). DOI: 10.1097/JU.0000000000002603.02
- Garg H., Dursun F., Elshabrawy A. et al. Radical cystectomy versus systemic therapy for non-metastatic bladder cancer (M0) with progressive lymph node involvement (N2/N3). 37th Annual EAU Congress, 2022. Abstract A0777.
- Lonati C., Affèri L., Di Trapani E. et al. Perioperative complications after radical cystectomy for bladder cancer: an international multicenter collaboration. J Urol 2022;207(5S):abstract A0765. DOI: 10.1097/JU.0000000000002562.11
- Lauktina E., Moschini M., Krajewski W. et al. Oncological and safety profiles in patients undergoing simultaneous

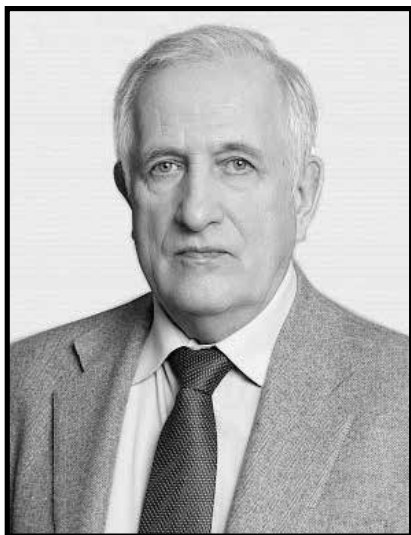
- transurethral resection (TUR) of bladder tumour and TUR of the prostate. BJU Int 2022. DOI: 10.1111/bju.15898
11. Szabados B., Kockx M., Assaf Z.J. et al. Final results of neoadjuvant atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder. Eur Urol 2022;82(2):212–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.013
 12. Hall E., Hussain S.A., Porta N. et al. Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled bc2001 trial. Eur Urol 2022;82(3):273–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.017
 13. Kumar P., Sehrawat A., Sundriyal D. et al. Gemcitabine and carboplatin *versus* gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in cisplatin ineligible advanced-stage urothelial cancers: a prospective randomized control study. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022;40(suppl 6):abstract 500. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.500
 14. Perimbeti S., Jiang C., Deng L. et al. Survival outcomes with radical cystectomy (RC) in localized clinically node-positive bladder cancer (CNBC). 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022; 40(suppl 6):abstract 520. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.520
 15. Zlotta A.R., Ballas L.K., Niemierko A. et al. Multi-institutional matched comparison of radical cystectomy to trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. 2022 ASCO Genitourinary Cancers Symposium. J Clin Oncol 2022; 40(suppl 6):abstract 433. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.433
 16. Ertl I.E., Lemberger U., Ilijazi D. et al. Molecular and pharmacological bladder cancer therapy screening: discovery of clofarabine as a highly active compound. Eur Urol 2022;82(3):261–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.009

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.
Funding. The work was performed without external funding.



Памяти профессора Александра Васильевича Карпухина (1947–2022)

С прискорбием и чувством глубокой грусти сообщаем, что 2 ноября 2022 г. ушел из жизни заведующий лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (МГНЦ) доктор биологических наук, профессор Александр Васильевич Карпухин.

Александр Васильевич начинал свой трудовой путь в МГНЦ (в те годы – Институт медицинской генетики АМН СССР) еще в 1972 г. с должности старшего лаборанта.

Он прошел все этапы научного роста, став профессором, доктором биологических наук, заведующим лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний. Александр Васильевич Карпухин был одним из ведущих специалистов в области молекулярной генетики в нашей стране. Его научные интересы сосредоточивались на исследовании структурно-функциональных особенностей

генома, связанных с предрасположенностью, возникновением и развитием онкологических заболеваний, разработкой на этой основе новых способов диагностики, прогноза развития рака, новых способов и средств противоопухолевой терапии и индивидуализации лечения.

Александр Васильевич постоянно делился своими знаниями и опытом с молодыми специалистами, воспитывал научные кадры.

Ему было присвоено звание «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации».

*Коллектив сотрудников МГНЦ глубоко скорбит о невосполнимой утрате
и выражает соболезнования семье, родным и коллегам
Александра Васильевича.*

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписуемыми 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 подписуемой 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 goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.