

# № 4

## ОНКОУРОЛОГИЯ

### CANCER UROLOGY

2023

Том 19 / Vol. 19

**Повторные резекции почек  
у больных с рецидивами рака почки  
после нефронсберегающих операций**

**Сальважная высокомоощностная  
брахитерапия у больных с рецидивами  
рака предстательной железы  
после радикальной простатэктомии**

**Радикальная цистэктомия  
с внебрюшинным расположением  
артифициального 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](http://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»  
**Издатель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15

**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](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи присылать в электронно-редакционную систему [oncourology.abvpress.ru/oncur/index](http://oncourology.abvpress.ru/oncur/index)  
**Выпускающий редактор Н.В. Жукова**  
**Координатор А.А. Киричек**  
**Корректор Т.Н. Помилуйко**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка Е.В. Степанова**  
**Служба подписки и распространения И.В. Шуграева, +7 (499) 929-96-19, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Руководитель проекта А.И. Беликова [belikova@abvpress.ru](mailto: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. 2023.  
Том 19. № 4. 1–192  
© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023  
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](http://www.oncourology.abvpress.ru)

**4** **ТОМ 19**  
**'23**

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (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)

**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)

**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

**Калинский Алексей Сергеевич**, к.м.н., заведующий хирургическим отделом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

#### КООРДИНАТОР

**Киричек Андрей Андреевич**, врач-онколог онкоурологического отделения Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

**Волкова Мария Игоревна**, д.м.н., профессор, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ученый секретарь московского отделения Российского общества онкоурологов, член Правления Российского общества онкоурологов, врач-онколог, онкологическое отделение № 8 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

**Говоров Александр Викторович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

**Даренков Сергей Петрович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 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 им. Патриса Лумумбы», главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, 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)

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

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

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

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

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

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

#### 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)

**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)

**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)

**Хайденайх 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.oncurology.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

4 VOL. 19  
'23

**Founder:**  
PH "ABV-Press"

**Publisher**  
PH "ABV-Press"  
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

**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 electronic  
editorial system <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/index>

**Managing Editor N.V. Zhukova**  
**Coordinating Editor A.A. Kirichek**  
**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 (ПН No.ФЦ 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. 2023.  
Vol. 19, No 4. 1-192  
© Design, layout PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.  
[www. oncurology.abvpress.ru](http://www.oncurology.abvpress.ru)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Alekseev, Boris Ya.**, MD, PhD, Professor; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology of Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (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, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

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

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

**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)

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

#### EXECUTIVE EDITOR

**Kalpinskiy, Aleksey S.**, MD, PhD, Head of the Surgical Department, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

#### COORDINATING EDITOR

**Kirichek, Andrey A.**, Oncologist, Oncourology Department, Center for Outpatient Oncological Care, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (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 Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

**Vinarov, Andrey Z.**, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)

**Volkova, Maria I.**, MD, PhD, Professor, A.I. Savitskiy Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Scientific Secretary of the Moscow Branch of the Russian Association of Oncological Urology, Member of the Board of the Russian Association of Oncological Urology; Oncologist, Oncology Department No. 8 of the Moscow City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

**Govorov, Aleksander V.**, MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

**Darenkov, Sergey P.**, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Urologist, City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (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 named after Patrice Lumumba; Director General, National Medical Research Radiological Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

**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)**

#### FOREIGN MEMBERS

**Dovysh, 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)**

**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 No. 57, Moscow Healthcare Department (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)**

**Savelov, Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (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

*Н.К. Жумабаев, М.И. Комаров, А.В. Климов, В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди*

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Функциональные результаты повторной резекции почки у больных с рецидивом рака после нефронсберегающих операций ..... | 15 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Н.Е. Кушлинский, О.В. Ковалева, Е.С. Герштейн, А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, С.Д. Бежанова, И.А. Климанов, Н.В. Любимова, А.Н. Грачев, Н.Н. Зыбина, В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди*

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком. .... | 24 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*V. Grünwald, T. Powles, E. Kopyltsov, V. Kozlov, T. Alonso-Gordoa, M. Eto, T. Hutson, R. Motzer, E. Winquist, P. Maroto, B. Keam, G. Procopio, S. Wong, B. Melichar, F. Rolland, M. Oya, K. Rodriguez-Lopez, K. Saito, J. McKenzie, C. Porta*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Сравнение комбинации ленватиниба и пембролизумаба с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: оценка выживаемости по степени ответа опухоли и эффективности лечения по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки. Анализ результатов рандомизированного исследования III фазы CLEAR. .... | 32 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*И.М. Шевчук, Н.Д. Мовчан*

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Первый опыт применения препарата Пемброриа® у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком ..... | 44 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### Рак предстательной железы

*С.В. Котов, И.Ш. Бядретдинов, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов*

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Оценка использования срочного гистологического исследования при выполнении нервосберегающей радикальной простатэктомии. .... | 52 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Н.А. Рубцова, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн, О.В. Крючкова, А.Э. Талышинский*

|                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии и радикальной простатэктомии: унифицированная система отчета PI-RR ..... | 61 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Б.Г. Гулиев, Д.М. Ильин, П.В. Харченко, А.Э. Талышинский, О.А. Крылов*

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Робот-ассистированная радикальная простатэктомия у больных после эндоскопических операций на предстательной железе. .... | 77 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский*

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы у больных с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. .... | 86 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### Рак мочевого пузыря

*В.Н. Дубровин*

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Радикальная цистэктомия с внебрюшинным расположением искусственного мочевого пузыря ..... | 97 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, Д.В. Куркин, В.Ю. Ермакова*

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Клинико-экономическая эффективность использования иммунотерапевтических препаратов у пациентов с уротелиальным раком в условиях системы здравоохранения России ..... | 104 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## Опухоли надпочечников

А.П. Чуприна, А.Н. Бобин, М.С. Печерская, Р.Е. Сегедин

Аденоматозная опухоль правого надпочечника под маской феохромоцитомы: клиническое наблюдение ..... 114

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

К.А. Турупаев, А.В. Климов, О.А. Халмурзаев, Г.А. Аракелян, Д.Д. Ладыко, С.Д. Бежанова, В.О. Воробьева,  
А.В. Смирнова, В.Б. Матвеев

Органосохраняющее хирургическое лечение пациента с синхронным двусторонним морфологически бивариантным почечно-клеточным раком с опухолевым тромбозом нижней полой вены и конкрементом лоханочно-мочеточникового сегмента: клиническое наблюдение ..... 119

А.И. Алавердян, А.В. Говоров, А.О. Васильев, К.Б. Колонтарев, Е.А. Прилепская, Д.Ю. Пушкарь

Опыт выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии после гемиабляции предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком с помощью роботического комплекса Focal One: описание клинического случая ..... 125

Т.Л. Антонева, А.И. Халимон, М.М. Ходжибекова, Л.У. Атакишиева, Г.Ф. Хамадеева, Д.Ю. Ходакова,  
Т.Н. Лазутина, И.В. Пылова, Н.Н. Волченко, А.В. Леонтьев

Случаи атипичного солитарного очагового накопления <sup>18</sup>F-ПСМА-1007 неопластического генеза при ПЭТ/КТ, выполненной у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы ..... 131

## ОБЗОРЫ

И.А. Тараки, Е.В. Хмелевский, М.Я. Гаас, Н.В. Воробьев, М.А. Созыкин

Когда проводить лучевую терапию после радикальной простатэктомии? Сравнение адьювантной и спасительной лучевой терапии (обзор литературы) ..... 139

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, А.В. Васин, К.В. Сивак, Е.В. Помешкин, В.В. Перепелица, Н.С. Буненков, Т.А. Леявина

Современное представление о биомаркерах рака предстательной железы ..... 148

Р.Н. Мустафин

Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки ..... 158

Б.Я. Алексеев, В.М. Перепухов, К.М. Нюшко

Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы ..... 167

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

И.М. Шевчук, А.С. Калпинский

Биосимиляры в практике современного онколога ..... 176

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ..... 189

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

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

### Renal cancer

*N.K. Zhumabaev, M.I. Komarov, A.V. Klimov, V.B. Matveev, I.S. Stilidi*

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Functional outcomes of repeat kidney resection in patients with cancer recurrence after nephron-sparing surgeries. .... | 15 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*N.E. Kushlinskii, O.V. Kovaleva, E.S. Gershtein, A.A. Alferov, Yu.B. Kuzmin, S.D. Bezhanova, I.A. Klimanov, N.V. Lyubimova, A.N. Gratchev, N.N. Zybin, V.B. Matveev, I.S. Stilidi*

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Metastasis suppressor kisspeptin (KISS1) in serum of patients with renal cell carcinoma. .... | 24 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*V. Grünwald, T. Powles, E. Kopyltsov, V. Kozlov, T. Alonso-Gordoa, M. Eto, T. Hutson, R. Motzer, E. Winquist, P. Maroto, B. Keam, G. Procopio, S. Wong, B. Melichar, F. Rolland, M. Oya, K. Rodriguez-Lopez, K. Saito, J. McKenzie, C. Porta*

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study. .... | 32 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*I.M. Shevchuk, N.D. Movchan*

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| First experience of using Pembrolizumab® medication in patients with disseminated renal cell carcinoma. .... | 44 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### Prostate cancer

*S.V. Kotov, I.S. Byadretidinov, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, A.G. Yusufov*

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Evaluation of intraoperative histology during nerve-sparing radical prostatectomy. .... | 52 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

*N.A. Rubtsova, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin, O.V. Kryuchkova, A.E. Talyshinskiy*

|                                                                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Multiparametric magnetic resonance imaging in diagnosis of local prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy: a unified PI-RR reporting system. .... | 61 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*B.G. Guliev, D.M. Ilyin, P.V. Kharchenko, A.E. Talyshinskiy, O.A. Krylov*

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Robot-assisted radical prostatectomy in patients after endoscopic surgeries on the prostate. .... | 77 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskii*

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Salvage high-dose rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. .... | 86 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### Urinary bladder cancer

*V.N. Dubrovin*

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Radical cystectomy with extraperitoneal location of an artificial bladder. .... | 97 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|

*I.S. Krysanov, E.V. Makarova, D.V. Kurkin, V.Yu. Ermakova*

|                                                                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Clinical and economic effectiveness of using immunotherapeutic drugs in patients with urothelial carcinoma in the healthcare system of the Russian Federation. .... | 104 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### Adrenal tumors

*A.P. Chuprina, A.N. Bobin, M.S. Pecherskaya, R.E. Segedin*

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Adenomatoid tumor of the right adrenal gland masked as pheochromocytoma: clinical case. .... | 114 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## CLINICAL NOTES

*K.A. Turupaev, A.V. Klimov, O.A. Khalmurzaev, G.A. Arakelyan, D.D. Ladyko, S.D. Bezhanova, V.O. Vorob'eva, A.V. Smirnova, V.B. Matveev*

|                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Organ-preserving surgical treatment of a patient with synchronous bilateral morphologically different renal cell carcinoma, inferior vena cava tumor thrombus and pyeloureteral segment stone: clinical case. .... | 119 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>A.I. Alaverdyan, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, K.B. Kolontarev, E.A. Prilepskaya, D.Yu. Pushkar</i><br><b>Experience of robot-assisted radical prostatectomy after hemiablation of the prostate<br/>with high-intensity focused ultrasound using the Focal One robotic platform: clinical case</b> ..... | 125 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>T.L. Antonevskaya, A.I. Khalimon, M.M. Khodzhbekova, L.U. Atakishieva, G.F. Khamadeeva, D.Yu. Khodakova,<br/>T.N. Lazutina, I.V. Pylova, N.N. Volchenko, A.V. Leontyev</i><br><b>Atypical neoplastic solitary focal uptake of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 in PET/CT in patients with biochemically recurrent<br/>prostate cancer</b> ..... | 131 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## REVIEWS

|                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>I.A. Taraki, E.V. Khmelevskiy, M.Ya. Gaas, N.V. Vorobyev, M.A. Sozykin</i><br><b>When after radical prostatectomy radiotherapy should be performed? Comparison of adjuvant and salvage radiotherapy<br/>(literature review)</b> ..... | 139 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>S.V. Popov, R.G. Guseynov, A.V. Vasin, K.V. Sivak, E.V. Pomeskin, V.V. Perepelitsa, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina</i><br><b>Current understanding of prostate cancer biomarkers</b> ..... | 148 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>R.N. Mustafin</i><br><b>Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer</b> ..... | 158 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>B.Ya. Alekseev, V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko</i><br><b>Effectiveness and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients<br/>with prostate cancer</b> ..... | 167 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## TOPICAL PROBLEM

|                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>I.M. Shevchuk, A.S. Kalpinskiy</i><br><b>Biosimilars in the practice of modern oncologist</b> ..... | 176 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| <b>INFORMATION FOR AUTHORS</b> ..... | 189 |
|--------------------------------------|-----|

---

## 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 2023 г. в пул внешних рецензентов журнала вошло 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 академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексею, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору Б.Г. Гулиеву, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, 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. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гүменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.С. Артемьевой, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Булычкину, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. Л.В. Москвиной, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. К.А. Фирсову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 4-го выпуска журнала за 2023 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 2023, 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: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor B.G. Guliev; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; 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.K. Nosov, DMSc; A.S. Artem'eva, PhD; V.A. Biryukov, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; L.V. Moskvina, PhD; A.M. Popov, PhD; K.A. Firsov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 4<sup>th</sup> volume of the journal in 2023.

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

---

# Функциональные результаты повторной резекции почки у больных с рецидивом рака после нефронсберегающих операций

Н.К. Жумабаев<sup>1,2</sup>, М.И. Комаров<sup>1</sup>, А.В. Климов<sup>1,2</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, И.С. Стилиди<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Нурлан Кыстаубекович Жумабаев [nurlan\\_kj@mail.ru](mailto:nurlan_kj@mail.ru)

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ функциональных результатов повторной резекции почки и радикальной нефрэктомии у больных с местным рецидивом рака почки после ранее перенесенных органосохраняющих операций.

**Материалы и методы.** В исследование ретроспективно и проспективно включены данные 64 больных, которым было проведено хирургическое лечение в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2022 г. по поводу локального рецидива рака почки после ранее перенесенных нефронсберегающих операций. Из них 37 (57,8 %) пациентам выполнена повторная резекция почки (основная группа) и 27 (42,2 %) – радикальная нефрэктомия (контрольная группа). Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам ( $p > 0,05$ ). Медиана диаметра рецидивной опухоли в основной и контрольной группах составила 2,5 и 3,0 см соответственно (95 % доверительный интервал 2,0–3,0 см;  $Q_1$ – $Q_3$  2,4–4,0 см), что было статистически значимым ( $p = 0,012$ ), но клинически незначимым различием. Медиана наблюдения составила 35 (3–131) мес ( $Q_1$ – $Q_3$  13–57 мес).

**Результаты.** Повторные нефронсберегающие операции коррелировали с меньшим снижением почечной функции относительно органосохраняющего хирургического лечения. В раннем послеоперационном периоде снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI от ее исходного уровня после ререзекции и нефрэктомии составило 16 и 32 % ( $p = 0,010$ ), в отдаленном периоде –  $8 \pm 41$  и  $45 \pm 22$  % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Частота осложнений в группах была сопоставимой и составила 21,6 и 29,6 % соответственно ( $p = 0,563$ ).

**Заключение.** Повторная резекция при местном рецидиве рака почки способствует сохранению почечной функции без увеличения частоты осложнений.

**Ключевые слова:** рак почки, рецидив, повторная резекция почки, парциальная нефрэктомия

**Для цитирования:** Жумабаев Н.К., Комаров М.И., Климов А.В. и др. Функциональные результаты повторной резекции почки у больных с рецидивом рака после нефронсберегающих операций. Онкоурология 2023;19(4):15–23. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-15-23>

## Functional outcomes of repeat kidney resection in patients with cancer recurrence after nephron-sparing surgeries

N.K. Zhumabaev<sup>1,2</sup>, M.I. Komarov<sup>1</sup>, A.V. Klimov<sup>1,2</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, I.S. Stilidi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Nurlan Kystaubekovich Zhumabaev [nurlan\\_kj@mail.ru](mailto:nurlan_kj@mail.ru)

**Aim.** To perform comparative analysis of functional outcomes of repeat kidney resection and radical nephrectomy in patients with local cancer recurrence after previous organ-sparing surgeries.

**Materials and methods.** Data on 64 patients who underwent surgical treatment at the Oncourology Department

of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2000 and 2022 due to local kidney cancer recurrence after previous nephron-sparing surgeries were retrospectively and prospectively included in the study. Among these, 37 (57.8 %) patients underwent repeat kidney resection (treatment group) and 27 (42.2 %) patients underwent radical nephrectomy (control group). The groups were matched in demographic and clinical characteristics ( $p > 0.05$ ). Median diameter of recurrent tumor in the treatment and control groups was 2.5 and 3.0 cm, respectively (95 % confidence interval 2.0–3.0 cm;  $Q_1$ – $Q_3$  2.4–4.0 cm). This difference was statistically significant ( $p = 0.012$ ), but not clinically. Median follow-up duration was 35 (3–131) months ( $Q_1$ – $Q_3$  13–57 months).

**Results.** Repeat nephron-sparing surgeries correlated with lower decrease in kidney function compared to organ-resecting surgical treatment. In the early postoperative period, decrease in calculated glomerular filtration rate per the CKD-EPI formula compared to baseline after re-resection and nephrectomy was 16 and 32 % ( $p = 0.010$ ); long-term, it was  $8 \pm 41$  and  $45 \pm 22$  % ( $p < 0.001$ ), respectively. Complication rates in the groups were similar: 21.6 and 29.6 %, respectively ( $p = 0.563$ ).

**Conclusion.** For local kidney cancer recurrence, repeat resection promotes preservation of kidney function without increased complication rate.

**Keywords:** kidney cancer, recurrence, repeat kidney resection, partial nephrectomy

**For citation:** Zhumabaev N.K., Komarov M.I., Klimov A.V. et al. Functional outcomes of repeat kidney resection in patients with cancer recurrence after nephron-sparing surgeries. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):15–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-15-23>

## Введение

Преимущество органосохраняющих операций при лечении рака почки в настоящее время широко признано [1]. В последние годы отмечена тенденция к проведению нефронсберегающих операций при более сложных по шкале R.E.N.A.L. опухолях почек, а также при опухолях с более высокими стадиями [2]. Широкое применение резекции почки привело к общему увеличению числа рецидивов, связанных с самой операцией (положительные хирургические края, резидуальные микрометастазы) [3]. Кроме этого, в почке могут либо появиться абсолютно новые опухоли (спорадические или наследственного характера), либо увеличиться в размере и быть диагностированы ранее не визуализированные образования [4]. Таким образом, определенные риски возникновения местных рецидивов неизбежны при нефронсберегающих операциях, и следовательно, должны рассматриваться как потенциально ожидаемые [5].

Лечение изолированного местного рецидива рака после резекции почки представляет собой клинически сложную ситуацию. В дополнение к необходимости удовлетворительного контроля над заболеванием следует сохранить достаточную функцию почек, чтобы избежать хронической болезни почек (ХБП), которая связана с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и смерти [6]. Варианты лечения пациентов с локальным рецидивом после резекции почки включают активное наблюдение, чрескожную абляцию, повторную резекцию и радикальную нефрэктомия как хирургическую спасительную терапию [7].

**Цель исследования** — сравнить риск осложнений и функциональные результаты почечной функции у пациентов, которым было проведено хирургическое

лечение в объеме повторной резекции почек и радикальной нефрэктомии по поводу рецидива после предшествующей органосохраняющей операции.

## Материалы и методы

В исследование были включены медицинские и демографические данные 64 пациентов с местным рецидивом рака почки после ранее перенесенных нефронсберегающих операций, которым было проведено хирургическое лечение в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2022 г. включительно. Основная группа состояла из 37 (57,8 %) пациентов, которым было проведено хирургическое лечение в объеме ререзекции почки. Радикальная нефрэктомия была выполнена 27 (42,2 %) больным, которые включены в контрольную группу для сравнительной оценки результатов повторной резекции почки и органосохраняющего лечения. Медиана наблюдения составила 35 (3–131) мес ( $Q_1$ – $Q_3$  13–57 мес).

Медиана возраста пациентов основной группы составила 59 (27–73) лет (95 % доверительный интервал (ДИ)/ $Q_1$ – $Q_3$  52–65 лет). Соотношение мужчин и женщин — 2,4:1. У всех пациентов диагностированы ипсилатеральные рецидивные опухоли в паренхиме почек, которые ранее были резецированы по поводу рака. В 45,9 % случаев ( $n = 17$ ) опухоль располагалась в правой почке, в 55,6 % ( $n = 20$ ) — в левой. Медиана времени от момента первичной резекции почки до диагностирования рецидивной опухоли составила 24 (2–172) мес (95 % ДИ/ $Q_1$ – $Q_3$  13–58 мес). Опухоли были локализованы в средней трети почки в 18 (48,6 %), в верхней и нижней трети — в 9 (24,3 %) и 10 (2,7 %) случаях соответственно. Медиана баллов по нефрометрической шкале R.E.N.A.L. составила 8. Медиана диаметра опухоли в ос-

новной группе — 2,5 (1–6) см (95 % ДИ /Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> 2–3 см). У 12 больных диагностировано наличие первично-множественных злокачественных образований, при этом у 10 (27 %) установлен диагноз рака обеих почек. Средний индекс массы тела составил 31 ± 6 (21–47) кг/м<sup>2</sup>.

В основной группе 12 (32,4 %) пациентов перенесли первичную резекцию почки в отделении онкоурологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, у остальных 25 (67,6 %) больных первая операция на почке была выполнена в других лечебных учреждениях. Резекция единственной почки имела место в 7 (18,9 %) наблюдениях, в 6 (16,2 %) из них ранее была проведена контралатеральная нефрэктомия также из-за рака почки, у 1 (2,7 %) больного была врожденная единственная почка. В 30 (81,1 %) случаях имелась функционирующая контралатеральная почка. Функциональное состояние больных было преимущественно удовлетворительным: статус по шкале ECOG 0 — у 24 (64,9 %), 1 — у 13 (35,1 %) пациентов. Никаких жалоб не предъявляли 27 (73 %) пациентов, жалобы на боли были у 7 (18,9 %) больных, единичный эпизод макрогематурии отмечался у 1 больного, 2 (5,4) больных жаловались на слабость и одышку.

Среднее значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в основной группе составило 69 ± 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Всем пациентам из-за наличия опухоли почки согласно классификации KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [8] установлен диагноз ХБП, при этом клинически значимое снижение почечной функции (ХБП >II стадии, соответствующая снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) было отмечено у 12 (32,4 %) пациентов, ХБП IV стадии — только у 1 (2,7 %).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, стороне поражения, баллам по нефрометрической шкале R.E.N.A.L., гистологической структуре опухоли при первичной резекции, наличию первично-множественных злокачественных опухолей, функциональному состоянию по шкале ECOG, стадии ХБП до операции, pСКФ до операции ( $p > 0,05$  для всех) (табл. 1). В основной и контрольной группах медиана диаметра рецидивной опухоли составила 2,5 и 3,0 см соответственно (95 % ДИ 2,0–3,0 см; Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> 2,4–4,0 см), что было статистически значимым ( $p = 0,012$ ), но клинически незначимым различием.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика больных, подвергнутых повторной резекции почки и радикальной нефрэктомии ( $n = 64$ )

**Table 1.** Comparative characteristics of the patients who underwent repeat resection and radical nephrectomy ( $n = 64$ )

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                           | Резекция ( $n = 37$ )<br>Re-resection ( $n = 37$ ) | Нефрэктомия ( $n = 27$ )<br>Nephrectomy ( $n = 27$ ) | $p$   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------|
| Пол, $n$ (%):<br>Sex, $n$ (%):<br>мужской<br>male<br>женский<br>female                                                                                     | 26 (70,3)<br>11 (29,7)                             | 17 (63,0)<br>10 (37,0)                               | 0,539 |
| Медиана возраста, лет<br>Median age, years                                                                                                                 | 59                                                 | 62                                                   | 0,282 |
| Возраст ≥60 лет, $n$ (%)<br>Age ≥60 years, $n$ (%)                                                                                                         | 17 (45,9)                                          | 15 (55,6)                                            | 0,448 |
| Время до рецидива (интервал от первичной резекции до прогрессирования), мес<br>Time to recurrence (time between primary resection and progression), months | 24                                                 | 35                                                   | 0,719 |
| Первично-множественные злокачественные опухоли, $n$ (%)<br>Primary multiple malignant tumors, $n$ (%)                                                      | 12 (32,4)                                          | 7 (25,9)                                             | 0,574 |
| Сторона поражения, $n$ (%):<br>Affected side, $n$ (%):<br>правая<br>right<br>левая<br>left                                                                 | 17 (45,9)<br>20 (54,1)                             | 14 (51,9)<br>13 (48,1)                               | 0,641 |
| Баллы по шкале R.E.N.A.L.<br>R.E.N.A.L. score                                                                                                              | 8                                                  | 8                                                    | 0,348 |
| Медиана диаметра опухоли почки, см<br>Median diameter of kidney tumor, cm                                                                                  | 2,5                                                | 3,0                                                  | 0,012 |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ререзекция (n = 37)<br>Re-resection (n = 37)  | Нефрэктомия (n = 27)<br>Nephrectomy (n = 27)  | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| Локализация опухоли, n (%):<br>Tumor location, n (%):<br>верхняя треть почки<br>upper third of the kidney<br>средняя треть почки<br>middle third of the kidney<br>нижняя треть почки<br>lower third of the kidney                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (24,3)<br>18 (48,6)<br>10 (27,0)            | 8 (29,6)<br>16 (59,3)<br>3 (11,1)             | 0,295 |
| Доступ, n (%):<br>Access, n (%):<br>лапаротомный (подреберный)<br>laparotomic (subcostal)<br>лапароскопический<br>laparoscopic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30 (81,1)<br>7 (18,9)                         | 24 (88,9)<br>3 (11,1)                         | 0,498 |
| Гистологическая структура опухоли при первичной резекции, n (%):<br>Histological structure of the tumor in primary resection, n (%):<br>светлоклеточный почечно-клеточный рак<br>clear cell renal cell carcinoma<br>папиллярный почечно-клеточный рак<br>papillary renal cell carcinoma<br>хромофобный почечно-клеточный рак<br>chromophobe renal cell carcinoma<br>злокачественная эпителиоидная ангиомиолипома<br>malignant epithelioid angiomyolipoma | 30 (85,7)<br>4 (11,4)<br>1 (2,9)<br>0         | 25 (92,6)<br>1 (3,7)<br>0<br>1 (3,7)          | 0,351 |
| Степень злокачественности первичной опухоли, n (%):<br>Primary tumor malignancy grade, n (%):<br>нет данных<br>no data<br>G <sub>1</sub><br>G <sub>2</sub><br>G <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6 (16,2)<br>4 (10,8)<br>26 (70,3)<br>1 (2,7)  | 1 (3,7)<br>5 (18,5)<br>19 (70,4)<br>2 (7,4)   | 0,304 |
| Статус по шкале ECOG, n (%):<br>ECOG score, n (%):<br>0<br>1<br>2<br>3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 23 (62,2)<br>12 (32,4)<br>2 (5,4)<br>0        | 12 (44,4)<br>11 (40,7)<br>3 (11,1)<br>1 (3,7) | 0,359 |
| Стадия хронической болезни почек до операции по классификации KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), n (%):<br>Chronic kidney disease stage prior to surgery per the KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) scale, n (%):<br>I<br>II<br>IIIa<br>IIIb                                                                                                                      | 7 (18,9)<br>18 (48,6)<br>7 (18,9)<br>5 (13,5) | 4 (14,8)<br>11 (40,7)<br>8 (29,6)<br>4 (14,8) | 0,765 |
| Единственная почка, n (%)<br>Solitary kidney, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7 (18,9)                                      | 2 (7,4)                                       | 0,282 |
| Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI до операции, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>Glomerular filtration rate per the CKD-EPI formula prior to surgery, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                            | 69 ± 25                                       | 69 ± 23                                       | 0,934 |

Почечную функцию оценивали с помощью предоперационного и послеоперационного уровней сывороточного креатинина и рСКФ, рассчитанной в соответствии с формулой СКД-EPI [9]. Данные о почечной функции в раннем послеоперационном периоде были получены из медицинской документации непосредственно перед выпиской из стационара. Данные о почечной функции в отдаленном периоде — по результатам контрольных наблюдений.

Для проведения статистической обработки все данные пациентов и результаты их лечения были внесены в базу, созданную на основе электронных таблиц, сформированы в таблице Excel. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.

### Результаты

Медиана длительности повторной резекции почки составила 150 мин, радикальной нефрэктомии — 130 мин ( $p = 0,243$ ). Медиана объема кровопотери в основной группе составила 500 мл, в контрольной — 400 мл ( $p = 0,477$ ).

Осложнения отмечены у 8 (21,6 %) больных основной группы и у 8 (29,6 %) больных контрольной группы ( $p = 0,563$ ). В основной группе интраоперационное осложнение (кровотечение из зоны резекции) наблюдалось в 1 (2,7 %) случае. В контрольной группе зафиксировано 2 (7,4 %) случая интраоперационных осложнений: 1 (3,7 %) — повреждение стенки желчного пузыря при мобилизации почки, вследствие чего произведена холецистэктомия; 1 (3,7 %) — массивная кровопотеря при мобилизации сосудов почки. Подобные осложнения потенциально ожидаемы из-за характерных рубцовых изменений после предыдущих операций. При

этом статистически значимых различий в частоте интраоперационных осложнений не выявлено ( $p = 0,568$ ).

При сравнительном анализе послеоперационных осложнений также не выявлено значимых различий ( $p = 0,280$ ). Характерное для группы резекции осложнение — поступление мочи из дренажа — отмечалось у 3 (8,1 %) пациентов и самостоятельно прекратилось через 7–29 сут после операции. В основной группе наблюдался 1 (2,7 %) случай панкреатита, потребовавший проведения антисекреторной, противовоспалительной терапии. В обеих группах зафиксированы явления кишечной непроходимости из-за пареза кишечника (1 (2,7 %) в основной группе, 2 (7,4 %) в контрольной группе), разрешившиеся в результате проведенной консервативной терапии. В обеих группах в послеоперационном периоде имели место кровотечения, потребовавшие экстренного хирургического вмешательства: 1 (2,7 %) в основной группе и 1 (3,7 %) в контрольной группе. Реактивный плеврит отмечен в 2 (5,4 %) случаях в основной группе и в 2 (7,4 %) в контрольной группе; лечение включало адекватную противовоспалительную, антибиотикотерапию, с положительным эффектом. Также в контрольной группе наблюдались инфекционные осложнения (3,7 %), тромбоз вен нижних конечностей (3,7 %), ликвидированные консервативной терапией, без необходимости инвазивных вмешательств. Частота осложнений I и II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo [10] составила 18,9 % в основной группе и 25,9 % в контрольной группе, частота осложнений III степени — 2,7 и 3,7 % соответственно ( $p = 0,630$ ). Осложнений IV и V степеней тяжести не зафиксировано.

При сравнительном анализе почечной функции у больных исследуемых групп среднее значение исходной

**Таблица 2.** Сравнительный анализ почечной функции у больных, подвергнутых повторной резекции почки и радикальной нефрэктомии ( $n = 64$ )  
**Table 2.** Comparative analysis of kidney function in patients after repeat resection and radical nephrectomy ( $n = 64$ )

| Показатель<br>Characteristic                                                                                                                                                 | Группа<br>Group            | Среднее значение ± стандартное отклонение/медиана<br>Mean value ± standard deviation/median | 95 % доверительный интервал/ $Q_1$ – $Q_3$<br>95 % confidence interval/ $Q_1$ – $Q_3$ | $p$    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Исходная рСКФ по формуле СКД-EPI до операции, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>Baseline cGFR per the CKD-EPI formula prior to surgery, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>               | Резекция<br>Re-resection   | 69 ± 25                                                                                     | 61–77                                                                                 | 0,934  |
|                                                                                                                                                                              | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 69 ± 23                                                                                     | 60–78                                                                                 |        |
| рСКФ по СКД-EPI в раннем послеоперационном периоде, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>cGFR per the CKD-EPI formula in the early postoperative period, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | Резекция<br>Re-resection   | 55 ± 23                                                                                     | 47–62                                                                                 | 0,079  |
|                                                                                                                                                                              | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 45 ± 18                                                                                     | 38–52                                                                                 |        |
| Снижение рСКФ в раннем послеоперационном периоде, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>cGFR decrease in the early postoperative period, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>                  | Резекция<br>Re-resection   | 11                                                                                          | 4–19                                                                                  | 0,027* |
|                                                                                                                                                                              | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 18                                                                                          | 12–35                                                                                 |        |

Окончание табл. 2  
End of table 2

| Показатель<br>Characteristic                                                                                                   | Группа<br>Group            | Среднее значение ± стандартное отклонение/медиана<br>Mean value ± standard deviation/median | 95 % доверительный интервал/ $Q_1-Q_3$<br>95 % confidence interval/ $Q_1-Q_3$ | p       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Снижение рСКФ в раннем послеоперационном периоде, %<br>cGFR decrease in the early postoperative period, %                      | Резекция<br>Re-resection   | 16                                                                                          | 8–31                                                                          | 0,010*  |
|                                                                                                                                | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 32                                                                                          | 19–41                                                                         |         |
| рСКФ по СКД-ЕПІ в отдаленном периоде, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>Long-term cGFR per the CKD-EPI, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> | Резекция<br>Re-resection   | 60 ± 27                                                                                     | 51–69                                                                         | <0,001* |
|                                                                                                                                | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 38 ± 17                                                                                     | 31–44                                                                         |         |
| Снижение СКФ в отдаленном периоде, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup><br>Long-term cGFR decrease, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>           | Резекция<br>Re-resection   | 5                                                                                           | –6...30                                                                       | <0,001* |
|                                                                                                                                | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 27                                                                                          | 18–50                                                                         |         |
| Снижение СКФ в отдаленном периоде, %<br>Long-term cGFR decrease, %                                                             | Резекция<br>Re-resection   | 8 ± 41                                                                                      | –6...21                                                                       | <0,001* |
|                                                                                                                                | Нефрэктомия<br>Nephrectomy | 45 ± 22                                                                                     | 36–53                                                                         |         |

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

**Примечание.** СКФ – скорость клубочковой фильтрации; рСКФ – расчетная СКФ.

\*Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

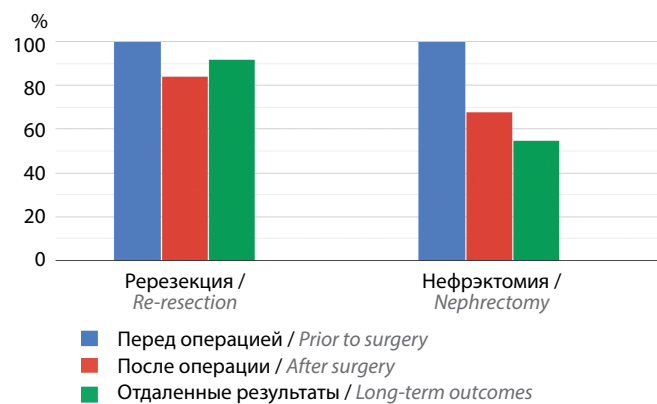
Note. GFR – glomerular filtration rate; cGFR – calculated GFR.

рСКФ по формуле СКД-ЕПІ до операции в основной группе составило  $69 \pm 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в контрольной группе –  $69 \pm 23$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; различия статистически незначимы ( $p = 0,934$ ) (табл. 2).

Среднее значение рСКФ по СКД-ЕПІ после хирургического лечения в период пребывания в стационаре составило  $55 \pm 23$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в основной группе и  $45 \pm 18$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в контрольной группе, следовательно, почечная функция снизилась в обеих группах, однако имелась тенденция к большему снижению у больных, подвергнутых оргоноуносящей операции ( $p = 0,079$ ).

Медиана снижения рСКФ по СКД-ЕПІ в раннем послеоперационном периоде относительно исходного показателя перед операцией составила 11 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в основной группе и 18 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в контрольной группе и имела статистически значимое различие ( $p = 0,027$ ). В долевом выражении снижение рСКФ по СКД-ЕПІ от ее исходного уровня составило 16 и 32 % соответственно (см. рисунок); различия статистически значимы ( $p = 0,010$ ).

При сравнении почечной функции в отдаленном периоде имелись существенные различия ( $p < 0,001$ )



Исходный уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ и его снижение после хирургического лечения у больных сравниваемых групп

Baseline calculated glomerular filtration rate per the CKD-EPI formula and its decrease after surgical treatment in patients of the groups under comparison

в СКФ по СКД-ЕПІ –  $60 \pm 27$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в основной группе и  $38 \pm 17$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в контрольной группе, а снижение от исходного предоперационного уровня составило 5 и 27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно

( $p < 0,001$ ). При сравнении снижения СКФ по СКД-ЕРП в долевом выражении от ее исходного уровня перед операцией различия также были существенными ( $p < 0,001$ ) и составили  $8 \pm 41\%$  в основной группе и  $45 \pm 22\%$  в контрольной группе.

### Обсуждение

Лечение местного рецидива рака после ранее перенесенной резекции представляет собой клинически сложную ситуацию. Активные лечебные вмешательства должны обеспечивать местный контроль и минимизировать риск терминальной стадии почечной недостаточности [11]. Следовательно, остаются актуальными вопросы относительно оптимального метода лечения, представленного следующими вариантами: радикальной нефрэктомией, которая является отличным методом для достижения онкологического контроля, но подвергает пациентов риску ХБП [12]; повторной резекцией, которая обеспечивает сохранение функционирующей паренхимы почки, считается относительно других методов технически трудной и связана со значительными осложнениями [13]; чрескожной аблацией (радиочастотной аблацией или криотерапией), которая все чаще используется и представляется интересной альтернативой с многообещающими первоначальными результатами [14]. Сложность выполнения повторных хирургических вмешательств в ранее оперированной почке может быть ассоциирована с рубцовыми изменениями. В литературе имеется мало данных о безопасности и функциональных исходах повторных нефронсберегающих операций. Мы представляем наш опыт сравнительного исследования повторной резекции и радикальной нефрэктомии в качестве варианта лечения больных с рецидивными опухолями в ранее оперированной почке.

Для доказательства безопасности и целесообразности проведения ререзекции почки в нашем исследовании мы проанализировали данные об осложнениях и функциональных исходах повторных резекций и нефрэктомий. Осложнения были отмечены в 21,6 % случаев после ререзекции и в 29,6 % после нефрэктомии ( $p = 0,563$ ). Несмотря на то что различие является статистически незначимым, частота осложнений в группе ререзекции была ниже, демонстрируя безопасность этого метода лечения. Эти данные выгодно согласуются с результатами исследований, в которых были изучены исходы повторных резекций [7, 13, 16–19]. Функциональные результаты, выраженные в меньшем снижении СКФ относительно ее исходного уровня в раннем послеоперационном и отдаленном периодах после нефронсберегающего хирургического лечения в сравнении с радикальной нефрэктомией, также были сопоставимы с данными литературы [7, 13, 16–19].

Имеются лишь несколько исследований, рассматривающих применение органосохраняющего хирур-

гического лечения больных с рецидивом рака после ранее выполненных резекций почки.

A. Johnson и соавт. выполнили 51 повторную резекцию почки 47 пациентам с рецидивирующими опухолями почки. В 48 (94 %) случаях у больных был диагностирован синдром фон Гиппеля–Линдау. Осложнения или повторные операции имели место в 10 (19,6 %) из 51 наблюдения, что выше, чем частота, зарегистрированная у больных, впервые перенесших резекцию почки. Скорее всего, это связано с тем, что во время ререзекции почки часто встречается более сложная диссекция из-за изменения структуры нормальных тканей и перинефрального рубцового процесса. У пациентов отмечались статистически значимое повышение послеоперационного уровня креатинина сыворотки крови относительно его исходного значения до операции (1,35 мг/дл против 1,16 мг/дл;  $p < 0,05$ ) и значительное снижение клиренса креатинина (84,6 мл/мин против 95,3 мл/мин;  $p = 0,05$ ). Длительный гемодиализ потребовался 3 (5,8 %) пациентам. Следует отметить, что у трети пациентов была единственная почка и потенциально при нефрэктомии их почечная функция могла быть полностью утрачена. Эти данные демонстрируют, что повторная резекция почки технически осуществима и особенно актуальна при лечении больных с риском развития множественных, билатеральных, синхронных и метасинхронных опухолей почки, а также у больных с единственно функционирующей почкой [15].

Исследование S. Gurratt и соавт. на сегодняшний день по количеству наблюдений является наиболее масштабным, которое включило 192 больных, подвергнутых повторной резекции почек. Пациенты были распределены в следующие группы исследований: 103 – в когорту открытой резекции после открытой операции, 10 – в когорту открытой парциальной нефрэктомии после лапароскопической и робот-ассистированной операции, 47 – в когорту роботизированной резекции после открытой операции, 32 – в когорту роботизированного хирургического вмешательства после предшествующих малоинвазивных операций (роботизированных или лапароскопических). В общей сложности в 124 (65 %) случаях возникли осложнения, из них в 36 (19 %) – III степени. Информации о функциональных результатах не предоставлено. Авторы заявляют о преимуществе роботизированной хирургии в лечении больных с рецидивом рака почки после предыдущих операций [16].

K. Yoshida и соавт. сравнили результаты ререзекции почки ( $n = 11$ ) с первичной резекцией ( $n = 68$ ) по поводу рецидива рака у 79 больных с единственной почкой. В группе ререзекции были отмечены относительно меньший размер опухоли ( $p = 0,0432$ ), более длительное время операции ( $p = 0,0432$ ) и более высокий объем кровопотери ( $p = 0,0002$ ), чем в группе пер-

вичной резекции. По другим клиническим факторам существенных различий между группами не выявлено. Частота периоперационных осложнений выше II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo [10] составила 18,2 и 17,6 % в группах ререзекции и первичной резекции соответственно. Среднее снижение СКФ не отличалась между группами через 3 и 6 мес после операции. Статистически значимых различий между группами в выживаемости без гемодиализа ( $p = 0,7392$ ) и безрецидивной выживаемости ( $p = 0,4924$ ) не обнаружено. Авторы отмечают, что онкологические и функциональные результаты первичной и повторной парциальной нефрэктомии существенно не отличались у пациентов со спорадическим раком единственной почки [17].

В недавнем проспективном мультицентровом исследовании К.Е. Okhawere и соавт. включены данные 58 больных с рецидивом рака почки после ранее проведенной резекции. Из них 22 (38 %) выполнена робот-ассистированная радикальная нефрэктомия (РАРН), 36 (62 %) — робот-ассистированная парциальная нефрэктомия (РАПН). При РАРН зарегистрировано 1 интраоперационное осложнение, при РАПН — 3 ( $p = 1,000$ ). После РАРН рецидив был зарегистрирован в 5 % случаев, после РАПН — в 3 %. РАРН и РАПН имеют схожие операционные и периоперационные исходы. В выводах авторы отметили, что РАПН при местном рецидиве является безопасной и выполнимой

операцией при наличии соответствующего опыта хирурга [18].

В исследовании Б.Г. Гулиева были проанализированы результаты РАПН у 7 больных с местным рецидивом рака почки после нефронсберегающих операций. Послеоперационные осложнения I–II степеней тяжести по классификации Clavien–Dindo зарегистрированы в 2 случаях. Функциональные результаты: СКФ снизилась в среднем на 8 % (с 62 до 54 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В заключении автор отметил безопасность и эффективность выполнения роботизированной резекции почки у больных данной категории [19].

В нашем исследовании установлены безопасность и целесообразность проведения повторной резекции почек у больных с местным рецидивом рака почки после предшествующих нефронсберегающих операций. При этом осложнения ререзекции сопоставимы с таковыми в группе радикальной нефрэктомии, а также с данными литературы. Почечная функция как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленном периоде достоверно выше после проведения органосохраняющей операции по сравнению с нефрэктомией.

### Заключение

Повторная резекция при местном рецидиве рака почки по сравнению с радикальной нефрэктомией способствует сохранению почечной функции без увеличения частоты осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2020 update. *Eur Urol* 2020;67:913e24.
2. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060
3. Henderickx M.M., Baldew S.V., Marconi L. et al. Surgical margins after partial nephrectomy as prognostic factor for the risk of local recurrence in pT1 RCC: a systematic review and narrative synthesis. *World J Urol* 2022;40(9):2169–79. DOI: 10.1007/s00345-022-04016-0
4. Vecchia A., Falagario U., Martini A. et al. Upstaging to pT3a in patients undergoing partial or radical nephrectomy for cT1 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of outcomes and predictive factors. *Eur Urol Focus* 2021;7(3):574–81. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.013
5. Margulis V., McDonald M., Tamboli P. et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181(5):2044–51. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.043
6. Weight C.J., Larson B.T., Fergany A.F. et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183(4):1317–23. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.030
7. Kriegmair M.C., Bertolo R., Karakiewicz P.I. et al. Systematic review of the management of local kidney cancer relapse. *Eur Urol Oncol* 2018;1(6):512–23. DOI: 10.1016/j.euo.2018.06.007
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
9. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622–7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
11. Liu N.W., Khurana K., Sudarshan S. et al. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. *J Urol* 2010;183(5):1719–24. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.010
12. Shah P., Patel V.R., Kozel Z. et al. Laparoscopic completion nephrectomy for local surgical bed recurrence after partial nephrectomy: an analysis of procedural complexity and feasibility. *J Endourol* 2018;32(12):1114–9. DOI: 10.1089/end.2018.0384
13. Autorino R., Khalifeh A., Laydner H. et al. Repeat robot-assisted partial nephrectomy (RAPN): feasibility and early outcomes. *BJU Int* 2013;111(5):767–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2013.11800.x
14. Morgan M.A., Roberts N.R., Pino L.A. et al. Percutaneous cryoablation for recurrent low grade renal cell carcinoma after failed nephron-sparing surgery. *Can J Urol* 2013;20(2):6933–7.
15. Johnson A., Sudarshan S., Liu J. et al. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180(1):89–93. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.030

16. Gurram S., Friedberg N.A., Gordhan C. et al. Reoperative partial nephrectomy—does previous surgical footprint impact outcomes? J Urol 2021;206(3):539–47. DOI: 10.1097/JU.0000000000001837
17. Yoshida K., Kondo T., Takagi T. et al. Clinical outcomes of repeat partial nephrectomy compared to initial partial nephrectomy of a solitary kidney. Int J Clin Oncol 2020;25(6):1155–62. DOI: 10.1007/s10147-020-01633-w
18. Okhawere K.E., Grauer R., Zuluaga L. et al. Operative and oncological outcomes of salvage robotic radical and partial nephrectomy: a multicenter experience. J Robotic Surg 2023;17(4):1579–85. DOI: 10.1007/s11701-023-01538-6
19. Гулиев Б.Г. Робот-ассистированная повторная резекция рецидивных опухолей почки. Онкоурология 2023;19(1):37–45. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45  
Guliev B.G. Robot-assisted repeat resection of recurrent kidney tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):37–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-37-45

#### Вклад авторов

Н.К. Жумабаев: получение данных для анализа, анализ данных, написание текста статьи;  
М.И. Комаров, А.В. Климов: получение данных для анализа;  
В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

N.K. Zhumabaev: obtaining data for analysis, analysis of data, article writing;  
M.I. Komarov, A.V. Klimov: obtaining data for analysis;  
V.B. Matveev, I.S. Stilidi: developing the research design.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.К. Жумабаев / N.K. Zhumabaev: <https://orcid.org/0000-0003-0649-3734>  
М.И. Комаров / M.I. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3670-0880>  
А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>  
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>  
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

**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 на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол № 225 от 23.01.2023.

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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 225 dated 23.01.2023.

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

Статья поступила: 14.09.2023. Принята к публикации: 02.10.2023.

Article submitted: 14.09.2023. Accepted for publication: 02.10.2023.

# Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком

Н.Е. Кушлинский<sup>1,2</sup>, О.В. Ковалева<sup>1</sup>, Е.С. Герштейн<sup>1,2</sup>, А.А. Алферов<sup>1,2</sup>, Ю.Б. Кузьмин<sup>1,2</sup>, С.Д. Бежанова<sup>1</sup>, И.А. Климанов<sup>1</sup>, Н.В. Любимова<sup>1,2</sup>, А.Н. Грачев<sup>1</sup>, Н.Н. Зыбина<sup>3</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, И.С. Стилиди<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

<sup>3</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 197345 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

**Контакты:** Николай Евгеньевич Кушлинский [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Введение.** Наиболее актуальными задачами в области улучшения результатов лечения почечно-клеточного рака (ПКР) остаются поиск и валидация молекулярных маркеров для его ранней диагностики и прогноза. Гены, подавляющие метастазирование, но не влияющие на развитие первичной опухоли, называют генами-супрессорами метастазирования. Исследование данного класса генов и их продуктов не только расширяет понимание механизмов опухолевой прогрессии, но и имеет практический интерес для диагностики, прогноза и поиска новых мишеней для терапии онкологических заболеваний. К числу таких генов относится *KISS1*, продуктом которого является белок кисспептин (KISS1).

**Цель исследования** – сравнительная оценка содержания KISS1 в сыворотке крови практически здоровых лиц и больных ПКР, а также анализ связи уровня этого белка с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

**Материалы и методы.** Обследованы 140 больных (88 мужчин, 52 женщины) ПКР разных стадий в возрасте от 29 до 82 лет. Светлоклеточный ПКР установлен у 84, папиллярный – у 38, хромофобный – у 18 пациентов. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров соответствующего возраста и пола. Содержание KISS1 в сыворотке крови определяли до лечения с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Kisspeptin 1 – KISS1, Cloud-Clone Corp., США).

**Результаты.** Медиана содержания KISS1 в сыворотке крови здоровых доноров составила 51,7 пг/мл и была статистически значимо ниже, чем в общей группе больных ПКР, – 243,6 пг/мл ( $p < 0,0001$ ). ROC-анализ диагностической значимости уровня KISS1 в сыворотке крови проведен как для ПКР в целом, так и по отдельности для 3 его гистологических вариантов. Для общей группы чувствительность теста составила 75 %, специфичность – 80 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,877; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,827–0,927; оптимальный пороговый уровень 130,8 пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Для светлоклеточного ПКР чувствительность и специфичность – 85 % (AUC 0,941; 95 % ДИ 0,902–0,979; пороговый уровень 141,8 пг/мл;  $p < 0,0001$ ). При несветлоклеточных вариантах ПКР чувствительность данного маркера составила всего 58 %, тогда как специфичность сохранялась на уровне 80 % (для папиллярного ПКР AUC 0,787; 95 % ДИ 0,684–0,889; пороговый уровень 135,5 пг/мл;  $p < 0,0001$  и для хромофобного ПКР AUC 0,774; 95 % ДИ 0,617–0,929; пороговый уровень 132,1 пг/мл;  $p < 0,001$ ). Уровень KISS1 возрастает с увеличением распространенности заболевания, а именно на всех более поздних клинических стадиях по сравнению со стадией I, а также у пациентов с отдаленными метастазами по сравнению с теми, у кого метастазы отсутствуют. Более высокий уровень KISS1 в сыворотке крови выявлен также при низкой степени дифференцировки светлоклеточного и папиллярного ПКР по Фурману ( $G_3$ – $G_4$ ), чем при более дифференцированных ( $G_1$ – $G_2$ ) опухолях.

**Заключение.** Уровень KISS1 значимо повышается у больных ПКР по сравнению с контрольной группой и при данном заболевании является маркером, зависимым от стадии. Он обладает достаточно высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью (в обоих случаях – 85 %) при наиболее часто встречающемся гистологическом типе ПКР – светлоклеточном. В связи с этим клиническое значение кисспептина при ПКР заслуживает дальнейшего более углубленного изучения.

**Ключевые слова:** рак почки, KISS1, сыворотка крови

**Для цитирования:** Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Герштейн Е.С. и др. Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2023;19(4):24–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-24-31>

## Metastasis suppressor kisspeptin (KISS1) in serum of patients with renal cell carcinoma

N.E. Kushlinskii<sup>1,2</sup>, O.V. Kovaleva<sup>1</sup>, E.S. Gershtein<sup>1,2</sup>, A.A. Alferov<sup>1,2</sup>, Yu.B. Kuzmin<sup>1,2</sup>, S.D. Bezhanova<sup>1</sup>, I.A. Klimanov<sup>1</sup>, N.V. Lyubimova<sup>1,2</sup>, A.N. Gratchev<sup>1</sup>, N.N. Zybina<sup>3</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, I.S. Stilidi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

<sup>3</sup>A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry; 54 Optikov St., Saint Petersburg 197345, Russia

**Contacts:** Nikolay Evgen'evich Kushlinskii [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Background.** The most important problems in improvement of treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma (RCC) are search and validation of molecular markers for its early diagnosis and prognosis. Genes suppressing distant metastasizing but not affecting the primary tumor are called metastasis suppressors. Study of these genes and their products not only improves understanding of the mechanisms of tumor progression, but has practical value for diagnosis, prognosis, and establishment of new molecular targets for antitumor therapy. One of such genes is *KISS1* with its product kisspeptin (*KISS1*) protein.

**Aim:** comparative evaluation of *KISS1* concentration in blood serum of practically healthy persons and patients with renal cancer; analysis of correlations between the marker's level and clinical and morphological characteristics of the disease.

**Materials and methods.** 140 patients with RCC (88 men, 52 women) aged between 29 and 82 years were included in the study. Among them, clear cell RCC was diagnosed in 84 patients, papillary in 38, chromophobe in 18. The control group was comprised of 40 healthy persons of matched age and sex. Pre-treatment *KISS1* concentration in blood serum was measured using a direct enzyme immunoassay kit (*Kisspeptin 1 – KISS1*, Cloud-Clone Corp., USA).

**Results.** Median serum *KISS1* concentration in the control group was 51.7 pg/mL which was significantly lower than in the total RCC patient group – 243.6 pg/mL ( $p < 0.0001$ ). ROC analysis of diagnostic value of serum *KISS1* level was performed both for the total RCC group and for each of its three histological types. In the total group the sensitivity of the test was 75 %, specificity – 80 % (AUC 0.877; 95 % confidence interval (CI) 0.827–0.927; optimal cut-off level 130.8 pg/mL;  $p < 0.0001$ ). For clear cell RCC, both sensitivity and specificity were 85 % (AUC 0.941; 95 % CI 0.902–0.979; cut-off 141.8 pg/mL;  $p < 0.0001$ ). In non-clear cell RCC types, sensitivity of this marker was only 58 % while the specificity remained 80 % (for papillary RCC AUC 0.787; 95 % CI 0.684–0.889; cut-off level 135.5 pg/mL;  $p < 0.0001$ , and for chromophobe RCC AUC 0.774; 95 % CI 0.617–0.929; cut-off level 132.1 pg/mL;  $p < 0.001$ ). *KISS1* level increased with disease progression: it is significantly higher at more advanced stages above stage I, and in patients with distant metastases compared to those without metastases. Higher serum *KISS1* level is also observed in patients with poorly differentiated high-grade (per Furhman) clear cell RCC and papillary RCC ( $G_3$ – $G_4$ ) than in those with well differentiated low-grade ( $G_1$ – $G_2$ ) tumors.

**Conclusion.** *KISS1* level is significantly increased in patients with RCC compared to healthy controls and is a stage-dependent marker of this disease. It has relatively high diagnostic sensitivity and specificity (both 85 %) for the most frequent histological type of RCC – clear cell RCC. Thus, clinical significance of kisspeptin in RCC requires further investigation.

**Keywords:** renal cell carcinoma, *KISS1*, blood serum

**For citation:** Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Gershtein E.S. et al. Metastasis suppressor kisspeptin (*KISS1*) in serum of patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):24–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-24-31>

### Введение

Несмотря на значительные успехи в терапии рака почки, достигнутые в последние годы во многом благодаря использованию таргетных антиангиогенных препаратов, а также современной иммунотерапии, основанной на подавлении сигнального пути контрольных точек иммунитета, радикальное удаление опухоли по-прежнему остается главной гарантией успешного лечения и длительного безрецидивного периода при этом тяжелом заболевании. В связи с этим одними из наиболее актуальных задач улучшения результатов

лечения почечно-клеточного рака (ПКР) остаются поиск и валидация новых молекулярных маркеров для его ранней неинвазивной диагностики и прогноза, которых в клинической практике пока не существует.

Помимо специфических опухолевых антигенов к числу таких потенциальных маркеров традиционно относят белки-регуляторы ключевых биологических функций злокачественных клеток, в частности инвазии и метастазирования. И если перспективы клинического использования активаторов метастазирования, таких как матриксные металлопротеиназы и другие опу-

холь-ассоциированные протеиназы, в диагностических и прогностических целях уже достаточно активно и давно изучаются, в том числе и при ПКР [1], то исследование клинического значения генов и белков с противоположной функцией находится пока на ранних этапах.

Гены, подавляющие метастазирование, но не влияющие на развитие первичной опухоли, называют генами-супрессорами метастазирования. Исследование данного класса генов и их продуктов не только расширяет понимание механизмов опухолевой прогрессии, но и имеет практический интерес для диагностики, прогноза и поиска новых мишеней для терапии онкологических заболеваний [2]. К числу таких генов относится *KISS1*, впервые открытый в 1996 г. как ген-супрессор метастазирования меланомы [3, 4]. Позже была установлена физиологическая роль продукта *KISS1* кисспептина, включающая регуляцию инвазии клеток трофобласта плаценты, а также регуляцию выработки гонадотропного гормона [5]. Подавление метастазирования при восстановлении экспрессии *KISS1* также обнаружено и в ряде других клеточных линий, характеризующихся высоким метастатическим потенциалом [6–8]. Тем не менее механизмы, опосредующие способность данного гена подавлять образование метастазов, в настоящее время остаются малоизученными. Известно, что свои эффекты он осуществляет через рецептор GPR54, ассоциированный с G-белками подсемейства Gq/11 [9, 10].

У людей наибольшая экспрессия генов *KISS1* и *GPR54* наблюдается в плаценте, а также в различных структурах мозга, включая гипоталамус и базальное ядро [11]. Наличие низкой экспрессии отмечается в поджелудочной железе, почках, печени, легких, предстательной железе и тонкой кишке [9]. Позже стало известно, что *KISS1*/кисспептины и *GPR54* вовлечены в регуляцию инвазивных свойств клеток трофобласта [12]. Уровень экспрессии *KISS1* имеет неоднозначное прогностическое значение и коррелирует с инвазивностью в ряде опухолей человека, включая ПКР, меланому, рак пищевода, мочевого пузыря, мозга, молочной железы, яичников и предстательной железы [13].

С точки зрения неинвазивной и, по возможности, ранней диагностики опухолей наиболее интересным является не столько изучение экспрессии генов и белков в ткани опухоли, сколько выявление их растворимых форм, циркулирующих в периферической крови. В настоящее время в литературе представлено всего несколько исследований, посвященных изучению циркулирующего кисспептина при раке поджелудочной железы [14], толстой кишки [15], желудка [16], легкого [17]. Роль растворимого *KISS1* при ПКР не изучена.

**Цель исследования** — сравнительная оценка содержания *KISS1* в сыворотке крови практически здоровых лиц и больных ПКР, а также анализ связи уровня этого белка с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

## Материалы и методы

В исследование включили 140 больных (88 мужчин, 52 женщины) ПКР разных стадий в возрасте от 29 до 82 лет. Светлоклеточный ПКР (скПКР) установлен у 84, папиллярный (папПКР) — у 38, хромофобный (хрПКР) — у 18 пациентов. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров (19 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 29 до 76 лет. Доноры и больные ПКР проходили обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей почки (Всемирная организация здравоохранения, 2016). Описание исследованной выборки представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Клинико-морфологические характеристики больных почечно-клеточным раком (n = 140)

**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of patients with renal cell carcinoma (n = 140)

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                              | n (%)                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Возраст, лет:<br>Age, years:<br>≤60<br>>60                                                                                                                    | 71 (51)<br>69 (49)                               |
| Пол:<br>Gender:<br>мужской<br>male<br>женский<br>female                                                                                                       | 88 (62)<br>52 (38)                               |
| Гистологический тип почечно-клеточного рака:<br>Histological type:<br>светлоклеточный<br>clear cell<br>папиллярный<br>papillary<br>хромофобный<br>chromophobe | 84 (60)<br>38 (27)<br>18 (13)                    |
| Стадия:<br>Stage:<br>I<br>II<br>III<br>IV                                                                                                                     | 58 (41,5)<br>26 (18,6)<br>34 (24,3)<br>22 (15,6) |
| Размер опухоли (T):<br>Tumor size (T):<br>T1–T2<br>T3–T4                                                                                                      | 92 (65,8)<br>48 (34,2)                           |
| Наличие регионарных метастазов (N):<br>Nodal status (N):<br>N0<br>N+                                                                                          | 123 (87,9)<br>17 (12,1)                          |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Характеристика<br>Characteristic                                                                       | n (%)    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Наличие отдаленных метастазов (M):<br>Metastasis (M):                                                  |          |
| M0                                                                                                     | 120 (86) |
| M+                                                                                                     | 20 (14)  |
| Степень дифференцировки (G):<br>Grade (G):                                                             |          |
| G <sub>1</sub> –G <sub>2</sub>                                                                         | 73 (52)  |
| G <sub>3</sub> –G <sub>4</sub>                                                                         | 49 (35)  |
| не определяли (хромофобный почечно-клеточный рак)<br>not determined (chromophobe renal cell carcinoma) | 18 (13)  |

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных и здоровых доноров, соответствуют стандартам этического комитета организации, Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого участника исследования получено информированное добровольное согласие.

Содержание KISS1 в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Kisspeptin 1 – KISS1, Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Анализ информативности диагностического метода с помощью оценки его чувствительности и специфичности проводили путем построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Медиана содержания KISS1 в сыворотке крови здоровых доноров составила 51,7 пг/мл и была статистически значимо ниже, чем в общей группе больных ПКР, – 243,6 пг/мл ( $p < 0,0001$ ).

Далее был проведен сравнительный анализ содержания KISS1 в зависимости от гистологического типа ПКР (рис. 1, табл. 2), а также в каждой из подгрупп (скПКР, папПКР и хрПКР) оценили диагностическую информативность KISS1 с помощью построения ROC-

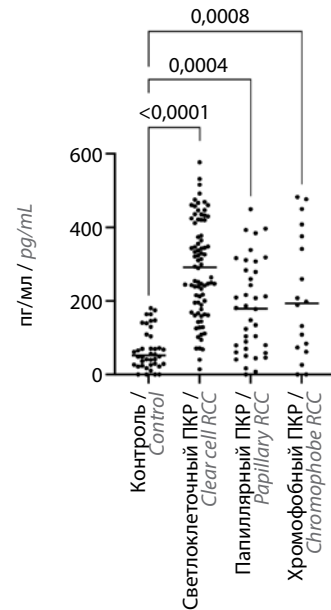


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания KISS1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком (ПКР) и здоровых доноров (контроль)

Fig. 1. Comparative analysis of serum KISS1 concentration in patients with renal cell carcinoma (RCC) and healthy donors (control)

кривых и вычисления AUC. Результаты представлены на рис. 2.

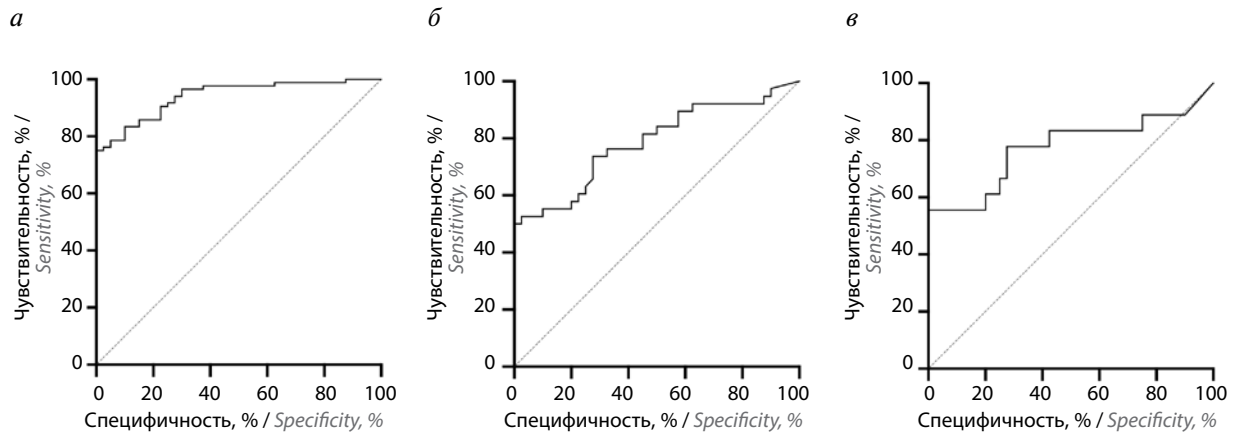
Содержание KISS1 в сыворотке крови статистически значимо повышено по сравнению с контрольной группой при всех гистологических типах ПКР. Наибольшая концентрация данного маркера (медиана 291,1 пг/мл) выявлена у пациентов со светлоклеточным типом опухоли, при этом различие с папПКР (медиана 179,2 пг/мл) статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

ROC-анализ диагностической значимости уровня KISS1 в сыворотке крови проведен как для общей группы больных ПКР, так и по отдельности для 3 его гистологических вариантов. Для общей группы больных ПКР чувствительность данного теста составила 75 %, специфичность – 80 % (AUC 0,877; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,827–0,927; оптимальный пороговый уровень 130,8 пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Для скПКР чувствительность теста составила 85 %, специфичность – 85 % (AUC 0,941; 95 % ДИ 0,902–0,979; оптимальный пороговый уровень 141,8 пг/мл;  $p < 0,0001$ ). При несветлоклеточных вариантах ПКР чувствительность данного маркера оказалась значительно ниже и составила 58 %, тогда как специфичность сохранялась на уровне 80 % (для папПКР AUC 0,787; 95 % ДИ 0,684–0,889; пороговый уровень 135,5 пг/мл;  $p < 0,0001$  и для хрПКР AUC 0,774; 95 % ДИ 0,617–0,929; пороговый уровень 132,1 пг/мл;  $p < 0,001$ ). Таким образом, определенной диагностической ценностью KISS1 обладает только при скПКР.

**Таблица 2.** Ассоциация содержания KISS1 в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками больных почечно-клеточным раком (n = 140)

**Table 2.** Correlation between serum KISS1 concentration and clinical and morphological characteristics of patients with renal cell carcinoma (n = 140)

| Характеристика<br>Characteristic                                                                       | n   | Концентрация KISS1<br>KISS1 concentration |             | p                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                        |     | медиана, пг/мл<br>median, pg/mL           | 25–75 %     |                                                                                                                                     |
| Возраст, лет:<br>Age, years:                                                                           |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| ≤60                                                                                                    | 71  | 242,8                                     | 144,5–355,3 | >0,1                                                                                                                                |
| >60                                                                                                    | 69  | 244,3                                     | 126,5–374,8 |                                                                                                                                     |
| Пол:<br>Gender:                                                                                        |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| мужской<br>male                                                                                        | 88  | 303                                       | 177,4–393,1 | <0,001                                                                                                                              |
| женский<br>female                                                                                      | 52  | 187,6                                     | 71,70–282,2 |                                                                                                                                     |
| Гистологический тип почечно-клеточного рака:<br>Histological type:                                     |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| светлоклеточный (1)<br>clear cell (1)                                                                  | 84  | 291,1                                     | 180,2–420,2 | $p_{1-2} < 0,01$                                                                                                                    |
| папиллярный (2)<br>papillary (2)                                                                       | 38  | 179,2                                     | 67,61–289,4 | $p_{1-3} > 0,1$                                                                                                                     |
| хромофобный (3)<br>chromophobe (3)                                                                     | 18  | 193,4                                     | 70,28–383,6 | $p_{2-3} > 0,1$                                                                                                                     |
| Стадия:<br>Stage:                                                                                      |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| I                                                                                                      | 58  | 170,2                                     | 70,39–247,4 | $p_{I-II} > 0,05$<br>$p_{I-III} < 0,0001$<br>$p_{I-IV} < 0,0001$<br>$p_{II-III} > 0,1$<br>$p_{II-IV} > 0,1$<br>$p_{III-IV} > 0,199$ |
| II                                                                                                     | 26  | 241,9                                     | 123,6–346,5 |                                                                                                                                     |
| III                                                                                                    | 34  | 341,8                                     | 216,1–430,3 |                                                                                                                                     |
| IV                                                                                                     | 22  | 356,1                                     | 287,7–451,9 |                                                                                                                                     |
|                                                                                                        |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| Размер опухоли (T):<br>Tumor size (T):                                                                 |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| T1–T2                                                                                                  | 92  | 199,3                                     | 102,1–317,7 | <0,001                                                                                                                              |
| T3–T4                                                                                                  | 48  | 335,8                                     | 234,9–434,4 |                                                                                                                                     |
| Наличие регионарных метастазов (N):<br>Nodal status (N):                                               |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| N0                                                                                                     | 123 | 239,5                                     | 123,7–347,7 | >0,05                                                                                                                               |
| N+                                                                                                     | 17  | 293,1                                     | 223,9–449,6 |                                                                                                                                     |
| Наличие отдаленных метастазов (M):<br>Metastasis (M):                                                  |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| M0                                                                                                     | 120 | 216,9                                     | 124,7–340,4 | <0,001                                                                                                                              |
| M+                                                                                                     | 20  | 356,1                                     | 292,7–453,8 |                                                                                                                                     |
| Степень дифференцировки (G):<br>Grade (G):                                                             |     |                                           |             |                                                                                                                                     |
| G <sub>1</sub> –G <sub>2</sub>                                                                         | 73  | 216,5                                     | 128,8–333,4 | <0,05                                                                                                                               |
| G <sub>3</sub> –G <sub>4</sub>                                                                         | 49  | 307,5                                     | 177,8–421,2 |                                                                                                                                     |
| не определяли (хромофобный почечно-клеточный рак)<br>not determined (chromophobe renal cell carcinoma) | 18  | –                                         | –           |                                                                                                                                     |



**Рис. 2.** ROC-анализ для KISS1 у больных почечно-клеточным раком (ПКР) различных гистологических типов. Площадь под ROC-кривой для светлоклеточного ПКР (а) составляет 0,941 ( $p < 0,0001$ ); для папиллярного (б) — 0,787 ( $p < 0,0001$ ); для хромофобного (в) — 0,774 ( $p = 0,0009$ )  
**Fig. 2.** ROC analysis for KISS1 in patients with renal cell carcinoma (RCC) of different histological types. The area under the ROC curve is 0.941 ( $p < 0.0001$ ) for clear cell RCC (а); 0.787 ( $p < 0.0001$ ) for papillary RCC (б) and 0.774 ( $p = 0.0009$ ) for chromophobe RCC (в)

На следующем этапе исследования проведен анализ ассоциации концентрации KISS1 с клинико-морфологическими характеристиками ПКР (см. табл. 2).

Анализ выявил несколько статистически значимых различий. Так, содержание исследуемого белка в сыворотке крови женщин значительно ниже, чем у мужчин (медианы соответственно 303 и 187,6 пг/мл;  $p < 0,001$ ). Кроме этого, концентрация KISS1 возрастает с увеличением распространенности заболевания, а именно на всех более поздних клинических стадиях по сравнению со стадией I, а также у пациентов с отдаленными метастазами по сравнению с теми, у кого метастазы отсутствуют. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах значимо не влияет на уровень KISS1 в сыворотке крови больных ПКР.

Можно отметить также более высокий уровень KISS1 в сыворотке крови при низкой степени дифференцировки скПКР и папПКР по Фурману ( $G_3-G_4$ ), чем при более дифференцированных ( $G_1-G_2$ ) опухолях.

Проведенный более детальный анализ показал, что значимое увеличение уровня KISS1 со стадией заболевания характерно для всех исследованных гистологических типов ПКР.

### Обсуждение

Таким образом, нами установлено, что содержание белка KISS1 — продукта соответствующего гена-супрессора метастазирования — в сыворотке крови больных ПКР значительно повышено по сравнению с контрольной группой и возрастает по мере увеличения стадии заболевания, в частности при наличии отдаленных метастазов, при всех гистологических типах ПКР (светлоклеточном, папиллярном и хромофобном). В тех случаях, когда возможно определение степени дифференцировки опухоли на основании клас-

сификации Всемирной организации здравоохранения/Международного общества урологических патологов (а именно при скПКР и папПКР), уровень маркера значимо повышен при менее дифференцированных вариантах ( $G_3-G_4$ ). Это довольно парадоксальное наблюдение — увеличение уровня растворимой формы супрессора метастазирования при появлении отдаленных метастазов, а также при опухолях с более агрессивным течением ( $G_3-G_4$ ) — согласуется с данными немногих публикаций, посвященных исследованию KISS1, циркулирующего в периферической крови (в сыворотке или в плазме) [14–17]. Все они свидетельствуют о повышении уровня данного белка у больных с опухолями различных локализаций (поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легкого) по сравнению со здоровым контролем. Правда, в наиболее детальной из этих работ [14] значимой связи уровня KISS1 с клинико-морфологическими характеристиками рака поджелудочной железы (обследовано 128 больных), как и его влияния на общую и безрецидивную выживаемость пациентов не выявлено.

Следует отметить, что, по данным достаточно многочисленных экспериментальных исследований, связанных главным образом с тканевой экспрессией гена KISS1, супрессорная или промоторная роль кисспептина также неоднозначна и зависит от типа новообразования и свойств микроокружения [18]. Для ряда опухолей, таких как рак молочной железы, печени и остеосаркома, показана прометастатирующая роль данного белка, в то время как для больных раком пищевода, желудка, эндометрия, яичников, поджелудочной железы и некоторых других продемонстрирована его супрессорная роль [3]. В исследовании S. Zheng и соавт. показано, что экспрессия KISS1 у пациентов с немелкоклеточным раком легкого значительно ниже

на поздних стадиях заболевания и обратно коррелирует с регионарным метастазированием [19]. Роль KISS1 при ПКР остается практически неизученной в данном аспекте.

### Заключение

В настоящее время растет интерес к исследованию клинического значения генов и белков, являющихся супрессорами метастазирования при различных онкологических заболеваниях. Их рассматривают в первую очередь как потенциальные мишени новых видов таргетной терапии, но также и как возможные прогности-

ческие и диагностические маркеры. В представленном исследовании показано, что уровень одного из таких белков — KISS1, или киссептина, — значимо повышается у больных ПКР по сравнению с контрольной группой и при данном заболевании является маркером, зависимым от стадии. Он обладает достаточно высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью (в обоих случаях — 85 %) при наиболее часто встречающемся гистологическом типе ПКР — светлоклеточном. В связи с этим мы полагаем, что клиническое значение киссептина при ПКР заслуживает дальнейшего более углубленного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Alferov A.A. et al. Prognostic role of matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in blood serum of patients with kidney cancer. *Bull Exp Biol Med* 2020;168(5):673–6. DOI: 10.1007/s10517-020-04778-w
2. Steeg P.S., Ouatas T., Halverson D. et al. Metastasis suppressor genes: basic biology and potential clinical use. *Clin Breast Cancer* 2003;4(1):51–62. DOI: 10.3816/cbc.2003.n.012
3. Ly T., Harihar S., Welch D.R. KISS1 in metastatic cancer research and treatment: potential and paradoxes. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39(3):739–54. DOI: 10.1007/s10555-020-09868-9
4. Harihar S., Welch D.R. KISS1 metastasis suppressor in tumor dormancy: a potential therapeutic target for metastatic cancers? *Cancer Metastasis Rev* 2023;42(1):183–96. DOI: 10.1007/s10555-023-10090-6
5. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C. et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. *Hum Reprod Update* 2019;25(3):326–43. DOI: 10.1093/humupd/dmy046
6. Wang C.H., Qiao C., Wang R.C., Zhou W.P. KiSS-1-mediated suppression of the invasive ability of human pancreatic carcinoma cells is not dependent on the level of KiSS-1 receptor GPR54. *Mol Med Rep* 2016;13(1):123–9. DOI: 10.3892/mmr.2015.4535
7. Wang W., Yang Z.L., Liu J.Q. et al. Overexpression of MTA1 and loss of KAI-1 and KiSS-1 expressions are associated with invasion, metastasis, and poor-prognosis of gallbladder adenocarcinoma. *Tumori* 2014;100(6):667–74. DOI: 10.1700/1778.19276
8. Teng Y., Mei Y., Hawthorn L., Cowell J.K. WASF3 regulates miR-200 inactivation by ZEB1 through suppression of KISS1 leading to increased invasiveness in breast cancer cells. *Oncogene* 2014;33(2):203–11. DOI: 10.1038/onc.2012.565
9. Zhu N., Zhao M., Song Y. et al. The KiSS-1/GPR54 system: Essential roles in physiological homeostasis and cancer biology. *Genes Dis* 2022;9(1):28–40. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.07.008
10. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411(6837):613–7. DOI: 10.1038/35079135
11. Kuohung W., Kaiser U.B. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(4):257–63. DOI: 10.1007/s11154-006-9020-2
12. Francis V.A., Abera A.B., Matjila M. et al. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One* 2014;9(6):e99680. DOI: 10.1371/journal.pone.0099680
13. Ciaramella V., Della Corte C.M., Ciardiello F., Morgillo F. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:115. DOI: 10.3389/fendo.2018.00115
14. Loosen S.H., Luedde M., Lurje G. et al. Serum levels of kisspeptin are elevated in patients with pancreatic cancer. *Dis Markers* 2019;2019:5603474. DOI: 10.1155/2019/5603474
15. Canbay E., Ergen A., Bugra D. et al. Kisspeptin-54 levels are increased in patients with colorectal cancer. *World J Surg* 2012;36(9):2218–24. DOI: 10.1007/s00268-012-1636-7
16. Ergen A., Canbay E., Bugra D. et al. Plasma Kisspeptin-54 levels in gastric cancer patients. *Int J Surg* 2012;10(9):551–4. DOI: 10.1016/j.ijssu.2012.08.014
17. Gatti L., Rolli L., Corno C. et al. Increased serum levels of KiSS1-derived peptides in non-small cell lung cancer patient liquid biopsies and biological relevance. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(7):1315–26. DOI: 10.21037/tlcr-22-52
18. Harihar S., Ray S., Narayanan S. et al. Role of the tumor microenvironment in regulating the anti-metastatic effect of KISS1. *Clin Exp Metastasis* 2020;37(2):209–23. DOI: 10.1007/s10585-020-10030-6
19. Zheng S., Chang Y., Hodges K.B. et al. Expression of KISS1 and MMP-9 in non-small cell lung cancer and their relations to metastasis and survival. *Anticancer Res* 2010;30(3):713–8.

#### Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;  
О.В. Ковалева: анализ данных;  
Е.С. Герштейн: написание текста статьи;  
А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, Н.Н. Зыбина: сбор клинических данных, выполнение иммуноферментного анализа;  
С.Д. Бежанова: исследование гистологических препаратов;  
И.А. Климанов, Н.В. Любимова: анализ данных;  
А.Н. Грачев: анализ данных и литературы;  
В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди: анализ клинических данных, редактирование текста статьи.

#### Authors' contributions

N.E. Kushlinskii: research design development, data analysis, article writing;  
O.V. Kovaleva: data analysis;  
E.S. Gershtein: article writing;  
A.A. Alferov, Yu.B. Kuzmin, N.N. Zybin: collection of clinical data, performing enzyme immunoassays;  
S.D. Bezhanova: study of histological preparations;  
I.A. Klimanov, N.V. Lyubimova: data analysis;  
A.N. Gratchev: analysis of the obtained data and modern literature;  
V.B. Matveev, I.S. Stilidi: clinical data analysis, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>  
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>  
Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>  
А.А. Алферов / A.A. Alferov: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>  
Ю.Б. Кузьмин / Yu.B. Kuzmin: <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>  
С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>  
И.А. Климанов / I.A. Klimanov: <https://orcid.org/0000-0001-8593-1098>  
Н.В. Любимова / N.V. Lyubimova: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>  
А.Н. Грачев / A.N. Gratchev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>  
Н.Н. Зыбина / N.N. Zybin: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>  
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>  
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

**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. Блохина» Минздрава России. Протокол № 2023-5/3.  
Все пациенты и доноры подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 2023-5/3.  
All patients and donors gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 26.09.2023. **Принята к публикации:** 15.11.2023.  
**Article submitted:** 26.09.2023. **Accepted for publication:** 15.11.2023.

# Сравнение комбинации лenvатиниба и пембролизумаба с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: оценка выживаемости по степени ответа опухоли и эффективности лечения по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки. Анализ результатов рандомизированного исследования III фазы CLEAR\*

V. Grünwald<sup>1</sup>, T. Powles<sup>2</sup>, E. Kopyltsov<sup>3</sup>, V. Kozlov<sup>4</sup>, T. Alonso-Gordoa<sup>5</sup>, M. Eto<sup>6</sup>, T. Hutson<sup>7</sup>, R. Motzer<sup>8</sup>, E. Winquist<sup>9</sup>, P. Maroto<sup>10</sup>, B. Keam<sup>11</sup>, G. Procopio<sup>12</sup>, S. Wong<sup>13</sup>, B. Melichar<sup>14</sup>, F. Rolland<sup>15</sup>, M. Oya<sup>16</sup>, K. Rodriguez-Lopez<sup>17</sup>, K. Saito<sup>18</sup>, J. McKenzie<sup>18</sup>, C. Porta<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Genitourinary Oncology, Clinic for Urology, Clinic for Medical Oncology, University Hospital Essen; Эссен, Германия;

<sup>2</sup>The Royal Free NHS; Лондон, Англия, Великобритания;

<sup>3</sup>БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Омск, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Новосибирск, Россия;

<sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; Мадрид, Испания;

<sup>6</sup>Kyushu University; Фукуока, Япония;

<sup>7</sup>Texas Oncology; Даллас, Техас, США;

<sup>8</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, Нью-Йорк, США;

<sup>9</sup>University of Western Ontario; Лондон, Онтарио, Канада;

<sup>10</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Барселона, Испания;

<sup>11</sup>Seoul National University Hospital; Сеул, Республика Корея;

<sup>12</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; Милан, Италия;

<sup>13</sup>Western Health; Виктория, Австралия;

<sup>14</sup>Palacky University Medical School and Teaching Hospital; Оломоуц, Чешская Республика;

<sup>15</sup>Centre René Gauducheau Centre de Lutte Contre Le Cancer Nantes; Сент-Эрлен, Франция;

<sup>16</sup>Keio University School of Medicine; Токио, Япония;

<sup>17</sup>Merck & Co., Inc.; Рауэй, Нью-Джерси, США;

<sup>18</sup>Eisai Inc.; Натли, Нью-Джерси, США;

<sup>19</sup>University of Bari 'A. Moro'; Бари, Италия

**Контакты:** Viktor Grünwald [Viktor.Gruenwald@uk-essen.de](mailto:Viktor.Gruenwald@uk-essen.de)

**Введение.** Степень уменьшения размера опухолевых очагов считается важным предиктором выживаемости пациентов с распространенным/метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), который характеризуются низкими показателями выживаемости.

**Цель исследования** – провести предварительный анализ общей выживаемости (ОВ) в зависимости от ответа опухоли на терапию к 6 мес, а также оценить эффективность лечения и выживаемость в конкретных подгруппах.

**Дизайн исследования, учреждения и участники.** CLEAR является открытым многоцентровым рандомизированным исследованием III фазы по оценке эффективности терапии 1-й линии среди пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР.

**Группы лечения.** Пациенты были рандомизированы в 1 из 3 групп в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали лenvатиниб в дозе 20 мг перорально 1 раз в день и пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые

\*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Grünwald V., Powles T., Kopyltsov E. et al. Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study. Доступно по: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.

3 нед. Пациенты 2-й группы получали леватиниб и эверолимус (не включены в анализ). Пациенты 3-й группы получали сунитиниб в дозе 50 мг перорально 1 раз в день (4 нед терапии/2 нед перерыв).

**Конечные точки и статистический анализ.** Для оценки ассоциации ОВ со степенью уменьшения размера опухоли, а также с прогрессированием заболевания к 6 мес использовали этапный анализ. Оценивали выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа на терапию и частоту объективного ответа в подгруппах в зависимости от прогноза по классификации Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC), а также от наличия поражений почек. Эффективность оценивалась независимой комиссией по Критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версии 1.1.

**Результаты и ограничения.** Этапный анализ в подгруппах по степени уменьшения размера опухолевых очагов показал, что у пациентов, получавших комбинацию леватиниба с пембролизумабом, у которых к 6 мес наблюдался полный ответ либо уменьшение размера опухоли >75 %, 2-летняя ОВ достигала 91,7 %. Этапный анализ в подгруппах по прогрессированию заболевания показал, что у пациентов без прогрессии опухоли к 6 мес вероятность смерти была ниже в обеих группах лечения. У пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC, получавших комбинацию леватиниба с пембролизумабом, отмечались более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (медиана 22,1 мес против 5,9 мес) и частота объективного ответа (72,4 % против 28,8 %) по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб. Аналогично результаты анализа в подгруппах пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC, а также пациентов с наличием/отсутствием поражений почек указывают на большую эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом. Ограничения данного исследования заключаются в том, что его результаты предварительны и не подкреплены достаточной статистической мощностью.

**Заключение.** Комбинация леватиниба с пембролизумабом продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным ПКР. Этапный анализ показал, что ответ опухоли на терапию в точке 6 мес коррелировал с более длительной ОВ.

**Краткое описание.** В данной статье по результатам исследования CLEAR проанализирована выживаемость пациентов с распространенным ПКР, а также ответ на терапию в целом у пациентов определенных групп. Пациентам назначали циклы лечения, которые включали либо леватиниб в дозе 20 мг/сут и пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед, либо сунитиниб в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед с перерывом 2 нед. Пациенты, у которых наблюдался полный ответ на терапию либо уменьшение опухоли более чем на 75 % в течение 6 мес после начала лечения комбинацией леватиниба с пембролизумабом, имели большую выживаемость, чем пациенты с менее значительным уменьшением размера опухоли. Кроме этого, мы установили, что у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC отмечались более высокие показатели выживаемости без прогрессирования заболевания при применении комбинации леватиниба с пембролизумабом, чем при использовании сунитиниба.

**Ключевые слова:** леватиниб, пембролизумаб, сунитиниб, степень ответа, почечно-клеточный рак

**Для цитирования:** Grünwald V., Powles T., Kopyltsov E. и др. Сравнение комбинации леватиниба и пембролизумаба с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: оценка выживаемости по степени ответа опухоли и эффективности лечения по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки. Анализ результатов рандомизированного исследования III фазы CLEAR. Онкоурология 2023;19(4):32–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-32-43>

## Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study

V. Grünwald<sup>1</sup>, T. Powles<sup>2</sup>, E. Kopyltsov<sup>3</sup>, V. Kozlov<sup>4</sup>, T. Alonso-Gordoa<sup>5</sup>, M. Eto<sup>6</sup>, T. Hutson<sup>7</sup>, R. Motzer<sup>8</sup>, E. Winquist<sup>9</sup>, P. Maroto<sup>10</sup>, B. Keam<sup>11</sup>, G. Procopio<sup>12</sup>, S. Wong<sup>13</sup>, B. Melichar<sup>14</sup>, F. Rolland<sup>15</sup>, M. Oya<sup>16</sup>, K. Rodriguez-Lopez<sup>17</sup>, K. Saito<sup>18</sup>, J. McKenzie<sup>18</sup>, C. Porta<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Genitourinary Oncology, Clinic for Urology, Clinic for Medical Oncology, University Hospital Essen; Essen, Germany;

<sup>2</sup>The Royal Free NHS; London, England, UK;

<sup>3</sup>State Institution of Healthcare “Regional Clinical Oncology Dispensary”, Omsk, Russia;

<sup>4</sup>State Budgetary Health Care Institution “Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary”, Novosibirsk, Russia;

<sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid, Spain;

<sup>6</sup>Kyushu University; Fukuoka, Japan;

<sup>7</sup>Texas Oncology; Dallas, TX, USA;

<sup>8</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center; New York, NY, USA;

<sup>9</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona, Spain;

<sup>10</sup>Seoul National University Hospital; Seoul, Republic of Korea;

<sup>12</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; Milan, Italy;

<sup>13</sup>Western Health; VIC, Australia;

<sup>14</sup>Palacky University Medical School and Teaching Hospital; Olomouc, Czech Republic;

<sup>15</sup>Centre René Gauducheau Centre de Lutte Contre Le Cancer Nantes; Saint-Herblain, France;

<sup>16</sup>Keio University School of Medicine; Tokyo, Japan;

<sup>17</sup>Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, USA;

<sup>18</sup>Eisai Inc.; Nutley, NJ, USA;

<sup>19</sup>University of Bari 'A. Moro'; Bari, Italy

**Contacts:** Viktor Grünwald [Viktor.Gruenwald@uk-essen.de](mailto:Viktor.Gruenwald@uk-essen.de)

**Background:** The extent of tumor shrinkage has been deemed a predictor of survival for advanced/metastatic renal cell carcinoma (RCC), a disease with historically poor survival.

**Objective:** To perform an exploratory analysis of overall survival (OS) by tumor response by 6 mo, and to assess the efficacy and survival outcomes in specific subgroups.

**Design, setting, and participants:** CLEAR was an open-label, multicenter, randomized, phase 3 trial of first-line treatment of advanced clear cell RCC.

**Intervention:** Patients were randomized 1:1:1 to lenvatinib 20mg orally daily with pembrolizumab 200 mg intravenously once every 3 wk, lenvatinib plus everolimus (not included in this analysis), or sunitinib 50 mg orally daily for 4 wk on treatment/2 wk of no treatment.

**Outcome measurements and statistical analysis:** Landmark analyses were conducted to assess the association of OS with tumor shrinkage and progressive disease status by 6 mo. Progression-free survival, duration of response, and objective response rate (ORR) were analyzed by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk subgroup and by the presence of target kidney lesions. Efficacy was assessed by an independent review committee as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

**Results and limitations:** Landmark analyses by tumor shrinkage showed that patients enrolled to lenvatinib plus pembrolizumab arm with a confirmed complete response or >75 % target-lesion reduction by 6 mo had a 24-mo OS probability of 91.7 %. A landmark analysis by disease progression showed that patients with no progression by 6 mo had lower probabilities of death in both arms. Patients with an IMDC risk classification of intermediate/poor had longer median progression-free survival (22.1 vs 5.9 mo) and a higher ORR (72.4 % vs 28.8 %) with lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib. Similarly, results favored lenvatinib plus pembrolizumab in IMDC-favorable patients and those with/without target kidney lesions. Limitations of the study are that results were exploratory and not powered/stratified.

**Conclusions:** Lenvatinib plus pembrolizumab showed improved efficacy *versus* sunitinib for patients with advanced RCC; landmark analyses showed that tumor response by 6 mo correlated with longer OS.

**Patient summary:** In this report of the CLEAR trial, we explored the survival of patients with advanced renal cell carcinoma by assessing how well they initially responded to treatment. We also explored how certain groups of patients responded to treatment overall. Patients were assigned to cycles of either lenvatinib 20 mg daily plus pembrolizumab 200 mg every 3 wk or sunitinib 50 mg daily for 4 wk (followed by a 2-wk break). Patients who either had a "complete response" or had their tumors shrunk by >75 % within 6 mo after starting treatment with lenvatinib plus pembrolizumab had better survival than those with less tumor reduction by 6 mo. Additionally, patients who had more severe disease (as per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) at the start of study treatment survived for longer without disease progression with lenvatinib plus pembrolizumab than with sunitinib.

**Keywords:** lenvatinib, pembrolizumab, sunitinib, depth of response, renal cell carcinoma

**For citation:** Grünwald V., Powles T., Kopyltsov E. et al. Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):32–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-32-43>

## Введение

Рак почки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в развитых странах мира. На его долю приходилось около 4 % всех впервые выявленных случаев рака в США в 2021 г. и 3,2 % впервые выявленных случаев рака в Европе в 2020 г. [1, 2]. Преобладающим гистологическим типом данной опухоли является светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР) [3]. Примерно у трети всех

пациентов диагностируют распространенные или метастатические формы ПКР, которые, как правило, ассоциированы с низкой выживаемостью (12 % в течение 5 лет) [3, 4]. Несмотря на достаточно высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов, применяемых в качестве 1-й линии терапии при прогрессирующем ПКР, развитие резистентности к ним остается препятствием для достижения долгосрочной выживаемости [5, 6].

Комбинированные схемы лечения, включающие ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) (ниволумаб + ипилиумаб) или ИКТ + ингибиторы тирозинкиназы (пембролизумаб (или авелумаб) + акситиниб, пембролизумаб + ленватиниб и ниволумаб + кабозантиниб), продемонстрировали лучшие результаты, чем монотерапия сунитинибом у пациентов с распространенным/метастатическим ПКР [7–12]. Недавно эти схемы лечения, основанные на применении ИКТ, были одобрены в качестве стандартных [13–15].

Ленватиниб является многоцелевым ингибитором тирозинкиназы, который у пациентов с прогрессирующим ПКР продемонстрировал высокую эффективность в монорежиме или в сочетании с эверолимусом после 1 цикла предшествующей антиангиогенной терапии [16, 17]. Пембролизумаб также показал себя как многообещающий препарат для монотерапии 1-й линии при распространенном ПКР [18, 19]. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом доказала свою эффективность в качестве терапии последующей линии в исследовании фазы Ib/II у пациентов с метастатическим ПКР (исследование 111/KEYNOTE-146) [20].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы CLEAR оценивали эффективность и безопасность ленватиниба в сочетании с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР [9]. В данном исследовании комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала высокую эффективность; наблюдались значимо лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа (ЧОО) по сравнению с сунитинибом. Следует также отметить, что число пациентов, достигших полного ответа (ПО), было заметно больше в группе ленватиниба с пембролизумабом, чем в группе сунитиниба.

Поскольку степень уменьшения размера опухоли является важным прогностическим фактором у пациентов с метастатическим ПКР [21], мы анализировали взаимосвязь между ОВ и степенью ответа опухоли (максимальное уменьшение ее размера от исходного уровня в сумме диаметров поражений), а также между ОВ и подтвержденным ПО (учитывая наилучший ответ). Кроме этого, мы изучили эффективность в соответствии с выбранными подгруппами (подгруппами риска по классификации Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) и подгруппами пациентов с наличием или отсутствием поражения почек на исходном этапе) среди пациентов, рандомизированных для получения комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования и пациенты

Дизайн и протокол исследования CLEAR были опубликованы ранее [9]. Пациенты были рандомизированы в 1 из 3 групп в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали ленватиниб в дозе 20 мг перорально 1 раз в день и пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед; пациенты 2-й группы — ленватиниб в дозе 18 мг и эверолимус в дозе 5 мг перорально 1 раз в день; пациенты 3-й группы — сунитиниб в дозе 50 мг перорально 1 раз в день (4 нед терапии/2 нед перерыв). В исследование включали пациентов с распространенным ПКР со светлоклеточным компонентом, ранее не получавших лечение, с наличием как минимум 1 измеримого опухолевого очага по Критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версии 1.1, со статусом Карновского не менее 70 %, адекватно контролируемым артериальным давлением и адекватной функцией внутренних органов. При рандомизации учитывали географический регион проживания (регион 1 — Западная Европа и Северная Америка; регион 2 — остальные страны мира) и прогностическую группу риска (благоприятного, промежуточного, неблагоприятного) по классификации Мемориального онкологического центра им. Слоуна—Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC).

### Конечные точки исследования CLEAR

В качестве первичной конечной точки в исследовании CLEAR была выбрана ВБП, оцениваемая независимой комиссией (НК) в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Вторичные конечные точки включали ОВ, ЧОО, связанное со здоровьем качество жизни и безопасность [9, 22].

### Предварительный анализ

Использован post-hoc анализ через 6 и 9 мес для оценки связи уменьшения размера опухоли с ОВ, а также post-hoc анализ через 6 мес для выявления взаимосвязи между прогрессированием заболевания и ОВ. Также проводили этапный (landmark) анализ выживаемости после фиксированных временных точек, а у пациентов в группе риска в этих точках данные представляли как время с момента рандомизации. В этапном анализе степень уменьшения размера опухоли оценивали на момент перед конкретной временной точкой. Анализ ВБП, ЧОО, длительности ответа и ОВ в подгруппах основывался на определении прогноза риска по шкале IMDC (промежуточный, неблагоприятный или благоприятный), а также наличия или отсутствия целевого очага поражения в почках по результатам оценки НК на момент включения в исследование в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом и группе сунитиниба. Важно отметить, что в текущем

исследовании в первую очередь учитывали группу риска по шкале IMDC, а не MSKCC, чтобы результаты можно было сопоставить с данными существующих исследований, в которых изучались комбинации ИКТ для лечения ПКР [7, 8, 15]. Максимальное уменьшение размера опухоли по сравнению с исходным уровнем оценивали без предварительной нефрэктомии в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом и группе сунитиниба. Дополнительно был проведен post-hoc анализ для характеристики пациентов с подтвержденным ПО либо с близким к полному ответом (уменьшение размера опухоли более чем на 75 %). Анализ эффективности, включая оценку ответа на терапию и ВБП, проводился специалистами НК в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. В анализ эффективности включались все рандомизированные пациенты, а в этапный анализ — все пациенты, дожившие до соответствующей временной точки. Изучение максимального уменьшения размера опухоли проводили среди пациентов, у которых имелись соответствующие данные на момент включения, а также в одной или более последующих точках.

### Статистический анализ

В текущем исследовании для post-hoc анализа применяли те же статистические методы, что и в исследовании CLEAR [9] для анализа эффективности. Дополнительные подробности статистического анализа доступны в Приложении\*.

## Результаты

### Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

В период с 13 октября 2016 г. по 24 июля 2019 г. 1417 пациентов прошли скрининг, 1069 из них были случайным образом распределены в 1 из 3 групп лечения в рамках исследования CLEAR; диаграмма CONSORT была опубликована ранее [9]. Из 1069 пациентов 355 вошли в группу комбинации ленватиниба с пембролизумабом, 357 — в группу сунитиниба. Исходные характеристики пациентов в CLEAR, включая распространенность, количество и размер опухолевых очагов, не различались достоверно между группами лечения (Приложение, табл. 1\*). Медиана времени наблюдения составила 26,6 мес [9].

### Этапный анализ общей выживаемости

Этапный анализ ОБ в зависимости от оценки ответа опухоли в 6 мес показал, что у 12,4 % ( $n = 44$ ) пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом и у 4,5 % ( $n = 16$ ) пациентов группы сунитиниба был достигнут подтвержденный ПО или уменьшение размера опухоли на 75 % и более. Двухгодичная ОБ составила 100 % (95 % доверительный интервал (ДИ) не оценивался (НО)—НО) среди пациентов с подтвержденным ПО к 6 мес и 91,7 % (95 % ДИ 53,9–98,8 %) среди пациентов с уменьшением размера опухоли  $>75\ldots<100$  и 100 % к 6 мес в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом (рис. 1). Этапный анализ ОБ в зависимости

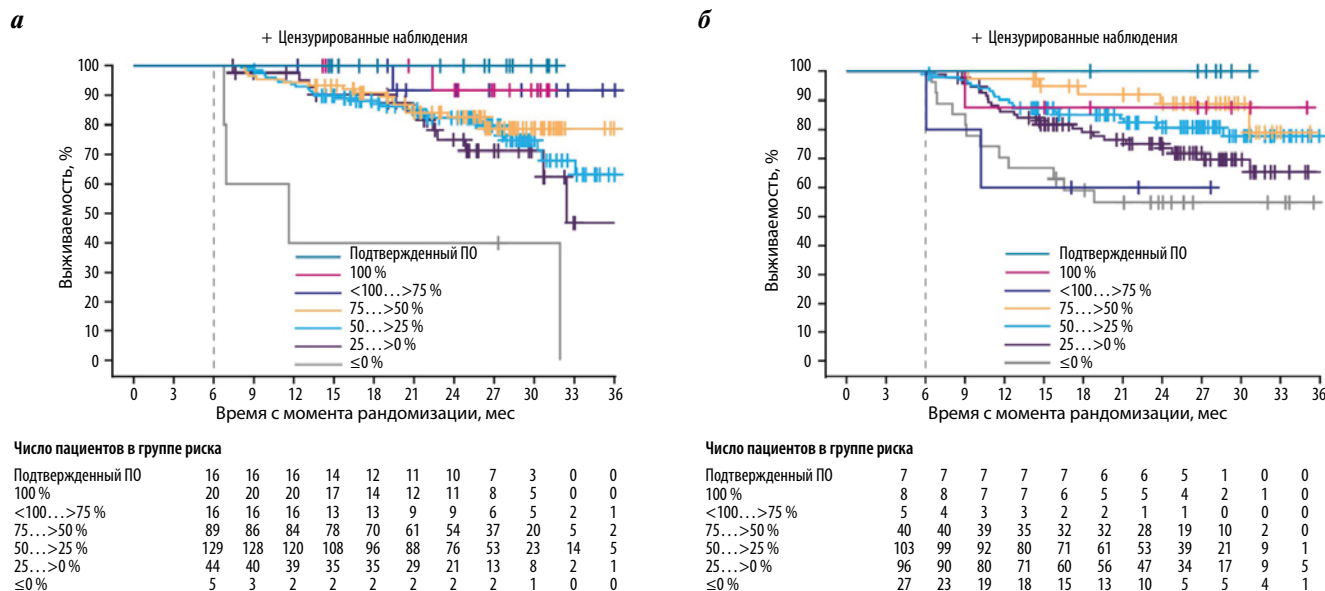


Рис. 1. Этапный анализ общей выживаемости через 6 мес по степени ответа на терапию в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1), которые оценивались независимой комиссией в группах комбинации ленватиниба с пембролизумабом (а) и сунитиниба (б). ПО — полный ответ

\*Здесь и далее по тексту: доступно по <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.

от оценки ответа опухоли в 6 мес показал, что в группе сунитиниба 2-годовая ОВ составила 100 % (95 % ДИ НО–НО) среди пациентов с подтвержденным ПО, 87,5 % (95 % ДИ 38,7–98,1 %) среди пациентов со 100 % уменьшением целевого опухолевого очага и 60,0 % (95 % ДИ 12,6–88,2 %) среди пациентов с уменьшением опухолевого очага >75...<100 %. Однако следует отметить, что у небольшого числа пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом ( $n = 5$ ) снижения размера опухоли не наблюдалось, а у 13 пациентов группы сунитиниба зафиксировано снижение размера опухоли на >75 % к 6 мес (см. рис. 1), что ограничивало анализ в этих небольших подгруппах.

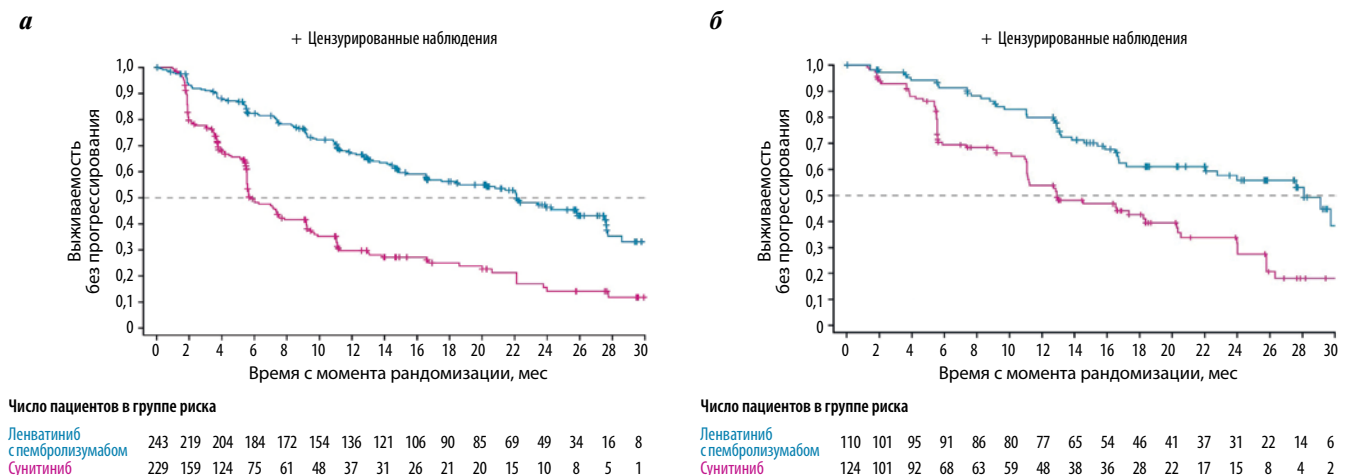
Этапный анализ ОВ в зависимости от оценки ответа опухоли в 9 мес показал, что у 18,0 % ( $n = 64$ ) пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом и у 5,3 % ( $n = 19$ ) пациентов группы сунитиниба был достигнут подтвержденный ПО или уменьшение размера опухоли на 75 % и более. Результаты, наблюдаемые в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом, были аналогичны таковым в точке 6 мес (Приложение, рис. 1\*). Проведение этапного анализа в точке 9 мес в группе сунитиниба было крайне затруднительным из-за небольшого числа пациентов, особенно в подгруппе с уменьшением опухолевого очага на >75...<100 % ( $n = 3$ ; Приложение, рис. 1\*). Результаты этапного анализа ОВ по прогрессированию заболевания в точке 6 мес представлены в табл. 2 и 3 Приложения\*.

#### Анализ эффективности в подгруппах по категории риска IMDC

Результаты оценки ВБП свидетельствовали в пользу большей эффективности комбинации ленватиниба

с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом как среди пациентов подгруппы промежуточного/неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (медиана ВБП 22,1 мес (95 % ДИ 16,6–27,6 мес) против 5,9 мес (95 % ДИ 5,6–7,5 мес); отношение рисков (ОР) 0,36; 95 % ДИ 0,28–0,47), так и среди пациентов подгруппы благоприятного прогноза по IMDC (медиана ВБП 28,1 мес (95 % ДИ 22,0–НО мес) против 12,9 мес (95 % ДИ 11,1–18,4 мес); ОР 0,41; 95 % ДИ 0,28–0,62) (рис. 2 и Приложение, табл. 4\*) [9]. Аналогичные результаты были получены в подгруппах промежуточного и неблагоприятного прогноза по отдельности (Приложение, табл. 4\*) [9]. Анализ ОВ также показал преимущество комбинации ленватиниба с пембролизумабом перед сунитинибом среди пациентов подгруппы промежуточного/неблагоприятного прогноза по IMDC (медиана не достигнута (НД) для обеих групп; ОР 0,58; 95 % ДИ 0,42–0,80). В подгруппе благоприятного прогноза по IMDC (медиана НД для обеих групп; ОР 1,15; 95 % ДИ 0,55–2,40) небольшое количество наблюдаемых событий (14 умерших в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом; 15 умерших в группе сунитиниба) препятствовало оценке ОВ (Приложение, табл. 4\*) [9]. В подгруппе как промежуточного, так и неблагоприятного прогноза по IMDC показатели ОВ свидетельствовали в пользу большей эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (Приложение, табл. 4\*) [9].

Данные по ЧОО свидетельствовали в пользу большей эффективности лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом как в подгруппе промежуточного/неблагоприятного прогноза по IMDC (72,4 % против 28,8 %; отношение шансов 6,60; 95 % ДИ 4,39–9,90), так и в подгруппе благоприят-



**Рис. 2.** Кривые Каплана–Майера, демонстрирующие выживаемость без прогрессирования по оценке независимой комиссии в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1) в подгруппах промежуточного/неблагоприятного (а) и благоприятного (б) прогноза по IMDC. Прогноз IMDC было невозможно оценить для 2 пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а также для 4 пациентов группы сунитиниба. IMDC — Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)

Сводные данные об ответе опухоли на терапию по подгруппам риска IMDC по оценке независимой комиссии в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1)

| Параметр                                                                              | Промежуточный/неблагоприятный прогноз по IMDC <sup>1</sup> |                     | Благоприятный прогноз по IMDC <sup>1</sup> |                     | Промежуточный прогноз по IMDC <sup>1</sup> |                     | Неблагоприятный прогноз по IMDC <sup>1</sup> |                    | Все рандомизированные пациенты [9]     |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                                                                                       | Ленватиниб с пембролизумабом (n = 243)                     | Сунитиниб (n = 229) | Ленватиниб с пембролизумабом (n = 110)     | Сунитиниб (n = 124) | Ленватиниб с пембролизумабом (n = 210)     | Сунитиниб (n = 192) | Ленватиниб с пембролизумабом (n = 33)        | Сунитиниб (n = 37) | Ленватиниб с пембролизумабом (n = 355) | Сунитиниб (n = 357) |
| Наилучший общий ответ, n (%):                                                         |                                                            |                     |                                            |                     |                                            |                     |                                              |                    |                                        |                     |
| ПО                                                                                    | 34 (14,0)                                                  | 9 (3,9)             | 23 (20,9)                                  | 6 (4,8)             | 32 (15,2)                                  | 9 (4,7)             | 2 (6,1)                                      | 0                  | 57 (16,1)                              | 15 (4,2)            |
| ЧО                                                                                    | 142 (58,4)                                                 | 57 (24,9)           | 52 (47,3)                                  | 57 (46,0)           | 121 (57,6)                                 | 52 (27,1)           | 21 (63,6)                                    | 5 (13,5)           | 195 (54,9)                             | 114 (31,9)          |
| СЗ                                                                                    | 40 (16,5)                                                  | 93 (40,6)           | 28 (25,5)                                  | 41 (33,1)           | 34 (16,2)                                  | 78 (40,6)           | 6 (18,2)                                     | 15 (40,5)          | 68 (19,2)                              | 136 (38,1)          |
| ПЗ                                                                                    | 15 (6,2)                                                   | 42 (18,3)           | 3 (2,7)                                    | 8 (6,5)             | 12 (5,7)                                   | 33 (17,2)           | 3 (9,1)                                      | 9 (24,3)           | 19 (5,4)                               | 50 (14,0)           |
| неизвестно/невозможно оценить                                                         | 12 (4,9)                                                   | 28 (12,2)           | 4 (3,6)                                    | 12 (9,7)            | 11 (5,2)                                   | 20 (10,4)           | 1 (3,0)                                      | 8 (21,6)           | 16 (4,5)                               | 42 (11,8)           |
| Частота объективного ответа (ПО + ЧО), n (%)                                          | 176 (72,4)                                                 | 66 (28,8)           | 75 (68,2)                                  | 63 (50,8)           | 153 (72,9)                                 | 61 (31,8)           | 23 (69,7)                                    | 5 (13,5)           | 252 (71,0)                             | 129 (36,1)          |
| 95 % ДИ <sup>2</sup>                                                                  | 66,8–78,0                                                  | 23,0–34,7           | 59,5–76,9                                  | 42,0–59,6           | 66,8–78,9                                  | 25,2–38,4           | 54,0–85,4                                    | 2,5–24,5           | 66,3–75,7                              | 31,2–41,1           |
| Ленватиниб с пембролизумабом против сунитиниба:                                       |                                                            |                     |                                            |                     |                                            |                     |                                              |                    |                                        |                     |
| разница, %                                                                            | 43,6                                                       | –                   | 17,4                                       | –                   | 41,1                                       | –                   | 56,2                                         | –                  | 34,9                                   | –                   |
| (95 % ДИ)                                                                             | (35,5–51,7)                                                |                     | (5,0–29,8)                                 |                     | (32,2–50,0)                                |                     | (37,0–75,3)                                  |                    | (28,0–41,7)                            |                     |
| отношение шансов <sup>3</sup>                                                         | 6,60                                                       | –                   | 2,00                                       | –                   | 6,01                                       | –                   | 11,19                                        | –                  | 4,35                                   | –                   |
| (95 % ДИ)                                                                             | (4,39–9,90)                                                |                     | (1,17–3,42)                                |                     | (3,88–9,32)                                |                     | (3,37–37,15)                                 |                    | (3,16–5,97)                            |                     |
| Медиана длительности ответа, мес                                                      | 25,8                                                       | 12,9                | 26,3                                       | 14,7                | 25,9                                       | 12,9                | 20,4                                         | Не достигнута      | 25,8                                   | 14,6                |
| 95 % ДИ <sup>4</sup>                                                                  | 20,3–27,2                                                  | 8,0–18,4            | 25,5–НО                                    | 9,3–19,0            | 20,2–НО                                    | 9,1–18,4            | 9,8–НО                                       | 2,6–НО             | 22,1–27,9                              | 9,4–16,7            |
| Пациенты с продолжающимся ответом на лечение на момент анализа среди всех с ПО, n (%) | 29 (85,3)                                                  | 5 (55,6)            | 18 (78,3)                                  | 3 (50,0)            | 27 (84,4)                                  | 5 (55,6)            | 2 (100)                                      | 0                  | 47 (82,5)                              | 8 (53,3)            |

<sup>1</sup> Прогноз по шкале IMDC было невозможно оценить для 2 пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а также для 4 пациентов группы сунитиниба.

<sup>2</sup> 95 % ДИ рассчитывали с использованием метода нормальной аппроксимации.

<sup>3</sup> Отношение шансов рассчитывали с помощью метода Кохрана—Мантеля—Хензеля с использованием коэффициентов стратификации IxRS.

<sup>4</sup> 95 % ДИ рассчитывали с помощью генерализованного метода Брукмейера и Кроули.

**Примечание.** IMDC — Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ПЗ — прогрессирование заболевания; ДИ — доверительный интервал; НО — невозможно оценить.

ного прогноза по IMDC (68,2 % против 50,8 %; отношение шансов 2,00; 95 % ДИ 1,17–3,42) (см. таблицу). ПО при применении комбинации лenvатиниба и пембролизумаба был достигнут у 14,0 и 20,9 % пациентов подгрупп промежуточного/неблагоприятного и благоприятного прогноза по IMDC соответственно, при использовании сунитиниба — у 3,9 и 4,8 % пациентов соответственно. Частота ПО была выше в группе комбинации лenvатиниба с пембролизумабом, чем в группе сунитиниба, независимо от подгруппы прогноза по IMDC (см. таблицу). Данные по ЧОО также свидетельствовали в пользу более высокой эффективности комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом среди пациентов подгрупп промежуточного прогноза по IMDC (72,9 % против 31,8 %; отношение шансов 6,01; 95 % ДИ 3,88–9,32) и неблагоприятного прогноза по IMDC (69,7 % против 13,5 %; отношение шансов 11,19; 95 % ДИ 3,37–37,15) (см. таблицу).

Уменьшение размера опухолевых очагов фиксировалось во всех подгруппах прогноза по IMDC, в обеих группах лечения (Приложение, рис. 2\*). В целом у пациентов, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, наблюдалось более значительное уменьшение размера опухоли, чем у пациентов группы сунитиниба (уменьшение на  $\geq 50$  %: 61,9 и 27,4 % соответственно) (Приложение, рис. 2\*). В подгруппе благоприятного прогноза по IMDC уменьшение размера целевого очага на  $\geq 50$  % наблюдалось у 71,3 % пациентов, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, и у 37,7 % пациентов группы сунитиниба (среди тех, у кого оценка была возможна). В подгруппе промежуточного прогноза по IMDC уменьшение размера целевого очага на  $\geq 50$  % зафик-

сировано у 59,5 % пациентов группы комбинации лenvатиниба с пембролизумабом и у 22,4 % пациентов группы сунитиниба. В подгруппе неблагоприятного прогноза по IMDC уменьшение размера целевого очага на  $\geq 50$  % выявлено у 51,6 % пациентов, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, и у 19,2 % пациентов группы сунитиниба.

Аналогично медиана процентного снижения размера очага была выше в группе комбинации лenvатиниба с пембролизумабом (57,3 %), чем в группе сунитиниба (32,5 %). Схожая тенденция наблюдалась и в подгруппах в зависимости от прогноза по IMDC (благоприятный прогноз: 60,8 % против 40,5 %; промежуточный прогноз: 56,3 % против 31,1 %; неблагоприятный прогноз: 50,9 % против 17,9 %)

#### Эффективность в зависимости от наличия или отсутствия поражений почек на момент включения в исследование

У пациентов с наличием поражений почек исходно многие показатели свидетельствовали в пользу большей эффективности комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом, в том числе по показателям ВБП (медиана 22,1 мес (95 % ДИ 14,6–25,9 мес) против 7,5 мес (95 % ДИ 5,5–11,2 мес); ОР 0,40; 95 % ДИ 0,25–0,65) (рис. 3 и Приложение, табл. 5\*), ОВ (медиана НД против 30,7 мес; ОР 0,44; 95 % ДИ 0,26–0,77) и ЧОО (71,8 % против 27,0 %; отношение шансов 10,55; 95 % ДИ 4,54–24,52) (Приложение, табл. 5\*). Аналогичная картина наблюдалась и среди пациентов без поражений почек на начальном этапе при сравнении подгрупп, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом или сунитиниб: медиана ВБП 25,8 мес против 9,4 мес (ОР

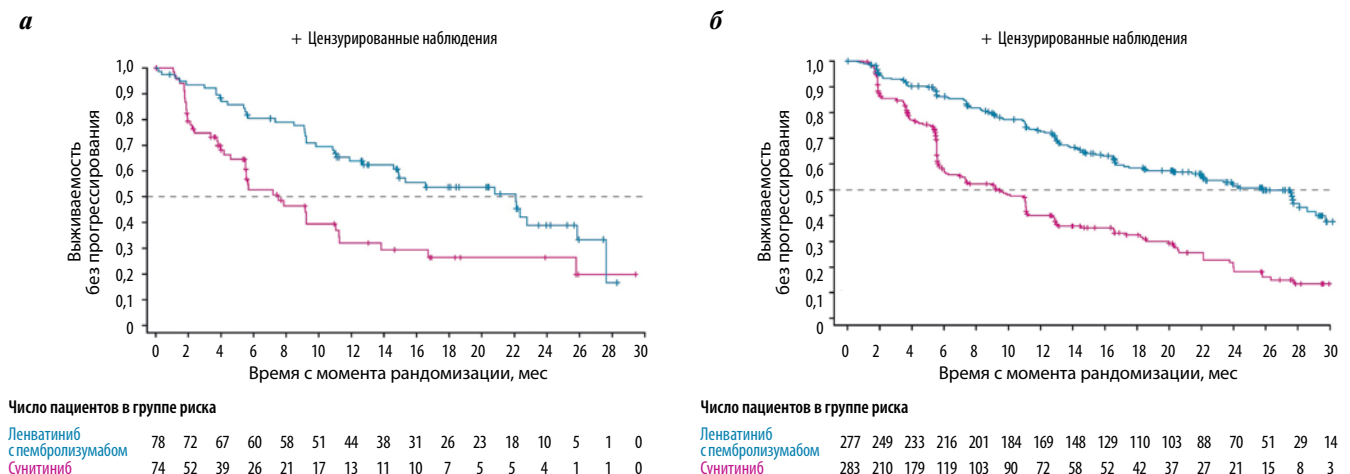


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера, демонстрирующие выживаемость без прогрессирования по оценке независимой комиссии в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1) в группах с наличием (а) и отсутствием (б) поражений почек

0,38; 95 % ДИ 0,30–0,49), медиана ОВ НД против НД (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,54–1,09) и ЧОО 70,8 % против 38,5 % (отношение шансов 3,78; 95 % ДИ 2,66–5,37) (см. рис. 3 и Приложение, табл. 5\*). При оценке общего процентного снижения размера опухолевых очагов установлено, что медиана данного показателя была выше в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом, чем в группе сунитиниба как у пациентов с наличием поражений почек (45,8 % против 19,6 %), так и у пациентов без поражений (61,2 % против 36,4 %).

Среди пациентов с изначально зафиксированным поражением почек и без предшествующей нефрэктомии у 56 больных, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, было проанализировано уменьшение размера опухоли по сравнению с исходными показателями. У всех этих больных зафиксировано хотя бы незначительное снижение размера опухолевых очагов, у 21,4 % ( $n = 12$ ) уменьшение размера составило  $\geq 50$  % (Приложение, рис. 3\*). Из 43 пациентов группы сунитиниба, для которых возможно было провести такой анализ, всего в 88,4 % ( $n = 38$ ) случаев продемонстрировано уменьшение размера опухоли, а в 7 % – уменьшение на  $\geq 50$  %.

#### Характеристики пациентов с ответом, близким к полному

В целом 114 (32,1 %) пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, а также 41 (11,5 %) пациент группы сунитиниба достигли подтвержденного ПО или близкого к нему ответа (уменьшение целевых опухолевых очагов  $>75$  %). ПО и ответы, близкие к нему, наблюдались в различных подгруппах пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, включая разные подгруппы прогноза по IMDC, положительный комбинированный балл PD-L1, стадии опухоли и пораженные органы/локализации (Приложение, табл. 6\*). В группе сунитиниба меньшая доля пациентов с промежуточным (8,9 %) или неблагоприятным (5,4 %) прогнозом по IMDC достигла подтвержденного ПО или близкого к нему ответа по сравнению с больными с благоприятным прогнозом по IMDC (17,7 %). Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с более высокими стадиями опухоли, в том числе со II (4,8 %), III (10,4 %) и IV (8,7 %) стадиями, по сравнению с пациентами с I стадией (25,7 %).

Среди пациентов с подтвержденным ПО или близким к нему ответом медиана длительности ответа (95 % ДИ) не была достигнута (26,3–НО) в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а в группе сунитиниба составила 24,0 мес (18,4–НО). Доля пациентов, получавших любую последующую системную противоопухолевую терапию в течение периода наблюдения, была ниже при применении ленватиниба с пембролизумабом, чем при использовании сунитиниба (18,4 % против 36,6 %) (Приложение, табл. 7\*).

#### Обсуждение

Результаты данного промежуточного анализа подтверждают основные выводы, сделанные в рамках ключевого исследования III фазы CLEAR [9]. Степень ответа на терапию была прямо пропорциональна ОВ, особенно среди тех, кто достиг уменьшения размера опухоли более чем на 75 % в течение первых 6 мес лечения. Кроме этого, комбинация ленватиниба с пембролизумабом улучшала показатели ВБП и ЧОО независимо от подгруппы прогноза по IMDC и наличия/отсутствия поражений почек. Показатели ОВ также улучшились в подгруппах промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC и при наличии/отсутствии поражений почек, однако в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC данных пока недостаточно, чтобы однозначно оценить эффективность терапии.

В целом опухолевый ответ был связан с ОВ независимо от лечения. Пациенты, получавшие комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, у которых был зафиксирован существенный ответ на терапию (уменьшение опухоли  $>75$  %) через 6 мес, имели такую же вероятность выживания, что и пациенты с ПО. В точке 6 мес число пациентов с подтвержденным ПО или уменьшением размера опухоли  $>75$  % в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом было в 2 раза больше, чем в группе сунитиниба, что говорит о высокой эффективности комбинации. Важно отметить, что в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом показатели эффективности (достижение ПО или снижение размера опухоли  $>75$  %) в целом не зависели от расы, возраста, пола, подгруппы прогноза по IMDC, наличия метастазов или стадии опухоли на момент постановки диагноза. Этапный анализ взаимосвязи между ОВ и прогрессированием заболевания в точке 6 мес показал, что в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом пациентов с прогрессированием заболевания было меньше, чем в группе сунитиниба.

Результаты текущего исследования вполне согласуются с полученными ранее данными. Так, этапный сравнительный анализ в точке 6 мес, включивший 2749 пациентов с метастатическим ПКР, которые получали сунитиниб, сорафениб, темсиролиму, темсиролиму + интерферон  $\alpha$  или только интерферон  $\alpha$ , продемонстрировал, что степень уменьшения размера опухоли по-разному коррелировала с увеличением выживаемости [21]. Аналогичные преимущества также были отмечены в исследовании эффективности комбинации ингибитора тирозинкиназы с ИКТ [23]. Схожая ассоциация ответа на терапию по критериям RECIST с ОВ была продемонстрирована в результате этапного анализа в точке 6 мес в исследовании CM214, в котором изучалась эффективность комбинации ипилимумаба с ниволумабом [24].

В целом медиана ВБП в объединенной подгруппе промежуточного и неблагоприятного прогноза по

IMDC была выше при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом (22,1 мес), чем при применении сунитиниба (5,9 мес). В других исследованиях, в которых анализировалась комбинированная терапия ИКТ в аналогичной популяции, ВБП варьировала от 11,1 до 13,8 мес [8, 25, 26]. В точке 28,1 мес медиана ВБП в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC была особенно продолжительной в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом.

Несмотря на то что данные по ОБ в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC пока лишь предварительны, примечательно, что в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом частота ПО достигала 20,9 %, а у некоторых пациентов этой подгруппы размер опухоли уменьшился более чем на 75 % (Приложение, рис. 2\*). В то же время среди пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC, получавших сунитиниб, ПО достигнут лишь у 4,8 %. С учетом ассоциации уменьшения размера опухоли с ОБ, наблюдаемой среди рандомизированных пациентов, можно заключить, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом способна обеспечить преимущество в ОБ в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC, однако для подтверждения этого преимущества потребуются более длительное отслеживание пациентов. Важность долгосрочного наблюдения была показана в исследовании CM214, в котором анализировалась эффективность комбинации ипилимумаба с ниволумабом. В данном исследовании 2-летняя выживаемость пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC достигала 65,1 %, а у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом — лишь 50 % [27]. Поскольку многие события в этом исследовании произошли поздно (после 2-летнего периода) [27], то для подтверждения эффективности потребовалось более длительное наблюдение за участниками.

Важно отметить, что у данного исследования имеются некоторые значимые ограничения. В частности, оно основывается на результатах предварительного post-hoc анализа, что не позволяет выявить существенные различия между группами лечения. Кроме этого, нет достаточного количества событий для адекватной оценки ОБ во всех подгруппах, поскольку медиана ОБ в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом не была достигнута среди рандомизированных пациентов [9].

Несмотря на упомянутые ограничения, анализ динамики размера опухоли как прогностического фактора исхода лечения все же дает нам важную информацию, учитывая отсутствие долгосрочных исследований по оценке выживаемости пациентов с ПКР, получавших комбинации на основе ИКТ. Стойкий ПО на цитотоксическую иммунотерапию наблюдали лишь в небольшой подгруппе пациентов с ПКР [28], однако 5-летняя выживаемость оставалась низкой — около 10–20 % [29]. Хотя комбинации ИКТ изначально и продемонстрировали преимущества, повышая выживаемость пациентов с распространенным/метастатическим ПКР [7–9, 11], данные о долгосрочной выживаемости по-прежнему ограничены. Примечательно, что уменьшение размера опухоли использовали как прогностический фактор для долгосрочной выживаемости среди пациентов с метастатическим ПКР, получавших не-ИКТ лечение [21]; результаты post-hoc анализа эффективности комбинации ИКТ показали аналогичную взаимосвязь между уменьшением размера опухоли и выживаемостью [23]. Значительное уменьшение размера опухоли при применении ленватиниба с пембролизумабом свидетельствует о преимуществах этой комбинации для долгосрочной выживаемости. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением, чтобы подтвердить преимущество ленватиниба в сочетании с пембролизумабом и других комбинаций ИКТ в долгосрочной перспективе.

### Заключение

В данном исследовании уменьшение размера опухоли наблюдалось гораздо чаще у пациентов, получавших лечение комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб. Поскольку этот результат, по-видимому, связан с ОБ, данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и долгосрочные преимущества комбинации ленватиниба с пембролизумабом в терапии 1-й линии для пациентов с прогрессирующим ПКР.

Некоторые данные из этой статьи были представлены на ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии, состоявшемся 4–8 июня 2021 г.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 2020;11(3):79–87. DOI: 10.14740/wjon1279
4. Li P., Wong Y.N., Armstrong K. et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted *versus* targeted therapy eras. *Cancer Med* 2016;5(2):169–81. DOI: 10.1002/cam4.574
5. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/NEJMra1601333

6. Choueiri T.K., Kaelin Jr W.G. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(10):1519–30. DOI: 10.1038/s41591-020-1093-z
7. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
8. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
9. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
10. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
11. 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
12. Rassy E., Flippot R., Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920907504. DOI: 10.1177/1758835920907504
13. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Kidney cancer. Version 3.2022. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf).
14. Bedke J., Albiges L., Capitanio U. et al. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: nivolumab plus cabozantinib joins immune checkpoint inhibition combination therapies for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2021;79(3):339–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.005
15. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
16. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9
17. Pal S.K., Puente J., Heng D.Y.C. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) at two starting doses + everolimus (EVE) in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): results by independent imaging review (IIR) and prior immune checkpoint inhibition (ICI) [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39(6 Suppl):307.
18. Larkin J.M.G., Tykodi S.S., Donskov F. et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v381–2, Abstract 949P.
19. Lee J.L., Ziobro M., Gafanov R. et al. KEYNOTE-427 cohort B: first-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (NCC-RCC). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):4569.
20. Lee C.H., Shah A.Y., Rasco D. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):946–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00241-2
21. Grünwald V., McKay R.R., Krajewski K.M. et al. Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015;67(5):952–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.036
22. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality of life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib: a randomized phase 3 study (CLEAR trial). *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
23. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
24. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000891. DOI: 10.1136/jitc-2020-000891
25. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) *versus* sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4500.
26. Haanen J.B.A.G., Larkin J., Choueiri T.K. et al. Efficacy of avelumab (AAx) *versus* sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4574.
27. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
28. Leary A., Larkin J.M., Pickering L.M. Cytokine therapy for renal cell cancer: the evolving role of immunomodulation. *Therapy* 2011;8:347–58.
29. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl 1):S55–7.

**Благодарность.** Помощь в написании статьи была предоставлена Michael Venditto, PharmD, Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США.

#### Вклад авторов

V. Grünwald имел полный доступ ко всем данным исследования и берет на себя ответственность за целостность данных и точность анализа данных.  
V. Grünwald: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи;  
T. Powles, E. Kopyltsov, V. Kozlov, T. Alonso-Gordoa, M. Eto, T. Hutson, R. Motzer, E. Winquist, P. Maroto, B. Keam, G. Procopio, S. Wong, B. Melichar, F. Rolland, M. Oya, C. Porta: сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи;  
K. Rodriguez-Lopez: анализ и интерпретация данных написание статьи критическое рецензирование статьи;  
K. Saito: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи, статистический анализ;  
J. McKenzie: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи.

#### Конфликт интересов

V. Grünwald подтверждает, что все конфликты интересов, включая конкретные финансовые интересы и аффилированность, имеющие отношение к предмету или материалам, обсуждаемым в статье (например, занятость/аффилированность, гранты или финансирование, консультации, гонорары, владение акциями или опционами, заключения экспертов, роялти или патенты (поданные, полученные или находящиеся на рассмотрении), заявлены ниже:

V. Grünwald имеет акции и другие доли собственности в AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, MSD и Seagen; получал гонорары от AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, Merck Serono, MSD Oncology, Novartis, Pfizer, PharmaMar и Roche; является консультантом в Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, MSD Oncology, Novartis и Pfizer; получал финансирование исследований (для учреждения) от Novartis; получал оплату проезда/проживания/расходов от AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ipsen и Pfizer.

T. Powles получал гонорары от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Incyte, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; является консультантом в Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Incyte, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получал финансирование исследований от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получал оплату проезда/проживания/расходов от AstraZeneca, Ipsen, MSD, Pfizer и Roche.

Е. Копытсов, V. Kozlov декларируют отсутствие конфликта интересов.

T. Alonso-Gordoa является консультантом в Advanced Accelerator Applications/Novartis, Astellas Pharma, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer, Roche и Sanofi; получала финансирование исследований от Ipsen, Pfizer и Roche; получала оплату проезда/проживания/расходов от Bristol Myers Squibb, Ipsen, Pfizer и Sanofi.

М. Ето является консультантом в AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Chugai Pharma, Eisai, Johnson & Johnson, Merck, Ono Pharmaceutical, Pfizer и Takeda; является спикером от Bristol Myers Squibb, Janssen Oncology, Merck, MSD Oncology, Novartis, Ono Pharmaceutical, Pfizer и Takeda; получал финансирование исследований (для учреждения) от Astellas Pharma, Bayer, Ono Pharmaceutical, Sanofi и Takeda.

T. Hutson получал гонорары от Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis и Pfizer; является консультантом в Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis и Pfizer; является спикером от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Pfizer; получал финансирование исследований (для учреждения) от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson и Pfizer.

R. Motzer является консультантом в AstraZeneca, Calithera Biosciences, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis и Pfizer; получал финансирование исследований (для учреждения) от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck, Novartis и Pfizer; получал оплату проезда/проживания/расходов от Bristol Myers Squibb.

Е. Winquist получал гонорары от Amgen, Bayer, Eisai, Merck и Roche; получал финансирование исследований (для учреждения) от Ayala Pharmaceuticals, Eisai, Merck, Pfizer, Roche/Genentech.

P. Maroto получал финансирование исследований (для учреждения) от Roche.

B. Keam получал гонорары от AstraZeneca, Merck и MSD Oncology; является консультантом в ABL Bio, AstraZeneca, CbsBioscience, Cellid, Genexine, Handok, MSD Oncology; получал финансирование исследований от AstraZeneca, MSD Oncology и Ono Pharmaceutical.

G. Procopio является консультантом в Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer и Sanofi; получал исследовательские гранты от Astellas, Ipsen и Novartis.

S. Wong декларирует отсутствие конфликта интересов.

B. Melichar получал гонорары от Amgen, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Janssen, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi и SERVIER; является консультантом в Amgen, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Janssen, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi и SERVIER; получал оплату проезда/проживания/расходов от Bristol Myers Squibb, Merck Serono и MSD.

F. Rolland является консультантом в Bristol Myers Squibb, Ipsen, Merck KGaA и Pfizer; получал оплату проезда/проживания/расходов от MSD Oncology.

М. Оуа получал гонорары от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb Japan, Chugai Pharma, Janssen, MSD, Novartis, Ono Pharmaceutical, Pfizer, Sanofi и Takeda; является консультантом в Bayer; получал финансирование исследований от Astellas Pharma.

K. Rodriguez-Lopez является сотрудником Merck & Co., Inc.

K. Saito, J. McKenzie являются сотрудниками Eisai Inc.

C. Porta является консультантом и спикером в Angelini Pharma, Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma, General Electric, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD Oncology, Novartis и Pfizer; дает экспертные заключения для EUSA Pharma и Pfizer; является членом руководящего комитета по протоколам в BMS, Eisai и EUSA Pharma; получал оплату проезда/проживания/расходов от Roche.

**Финансирование/поддержка и роль спонсора.** Данное исследование было спонсировано Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США и Merck Sharp & Dohme LLC – дочерняя компания Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США. Помощь в написании статьи финансировалась Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США и Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компанией Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США. Пациентам, получавшим лечение в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, частично оказывалась поддержка за счет гранта поддержки Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга/Основного гранта (P30 CA008748).

**Предоставление данных:** в настоящее время данные не будут доступны для совместного использования, поскольку они являются коммерчески конфиденциальными. Однако Eisai Inc. рассмотрит письменные запросы о предоставлении данных в индивидуальном порядке.

#### Дополнительные данные

Дополнительные данные (Приложения) к этой статье доступны по: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.

Статья поступила: 07.11.2023. Принята к публикации: 12.12.2023.

Article submitted: 07.11.2023. Accepted for publication: 12.12.2023.

# Первый опыт применения препарата Пемброриа® у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком

И.М. Шевчук<sup>1,2</sup>, Н.Д. Мовчан<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

**Контакты:** Ирина Мусаевна Шевчук [imshevchuk@mail.ru](mailto:imshevchuk@mail.ru)

**Введение.** Согласно клиническим рекомендациям ведущих российских и международных сообществ, лечение пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком основано на комбинированном применении иммунных и таргетных препаратов. В декабре 2022 г. в России зарегистрирован первый отечественный биоаналог иммуноонкологического препарата пембролизумаба с торговым наименованием Пемброриа®.

**Цель исследования** — оценка безопасности биосимиляра, а также регистрация эффективности в виде определения частоты объективного ответа согласно критериям RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors версии 1.1).

В статье приведены результаты первого опыта применения препарата Пемброриа® в реальной клинической практике. Продемонстрировано 2 клинических наблюдения, иллюстрирующих эффективность и безопасность биосимиляра.

**Материалы и методы.** В условиях клиники НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала НМИЦ радиологии 21 больному светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавшим системного противоопухолевого лечения, проводили иммунотаргетную терапию с применением препарата Пемброриа® и таргетного агента: ленватиниба (20 мг/сут внутрь) или акситиниба (10 мг/сут внутрь).

**Результаты.** Анализ эффективности лечения с учетом небольших сроков наблюдения был проведен у 18 пациентов. При медиане периода наблюдения 6 (2–13) мес частота объективного ответа составила 50 %, в 28 % случаев зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса. Оценка показателей выживаемости не проводилась с учетом небольшого периода наблюдения.

**Заключение.** Применение препарата Пемброриа® у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в реальной клинической практике продемонстрировало высокую частоту объективного ответа с приемлемым уровнем токсичности. Новых ранее не описанных нежелательных явлений на фоне применения препарата Пемброриа® не зарегистрировано.

**Ключевые слова:** пембролизумаб, Пемброриа®, биосимиляр, метастатический почечно-клеточный рак, ленватиниб, акситиниб

**Для цитирования:** Шевчук И.М., Мовчан Н.Д. Первый опыт применения препарата Пемброриа® у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2023;19(4):44–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-44-51>

## First experience of using Pembroria® medication in patients with disseminated renal cell carcinoma

I.M. Shevchuk<sup>1,2</sup>, N.D. Movchan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

**Contacts:** Irina Musaevna Shevchuk [imshevchuk@mail.ru](mailto:imshevchuk@mail.ru)

**Background.** According to the clinical guidelines from the leading Russian and international societies, treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma is based on combination use of immune and targeted drugs. In December of 2022, the first Russian analogue of immune-oncological drug pembrolizumab with trade name Pembroria® was registered in Russia.

**Aim.** To evaluate safety of the biosimilar, as well as register its effectiveness in the form of objective response estimation in accordance with the RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) criteria.

The article presents the results of the first experience of using Pembroria® in real clinical practice. Two clinical observations are presented demonstrating effectiveness and safety of the biosimilar.

**Materials and methods.** At the clinic of the N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Center, 21 patients with clear cell renal cell carcinoma who did not previously receive systemic antitumor treatment underwent immunotarget therapy with Pembroria® and a targeted agent: lenvatinib (20 mg/day orally) or axitinib (10 mg/day orally).

**Results.** The analysis of effectiveness considering short follow-up periods was performed in 18 patients. Median follow-up period was 6 (2–13) months and objective response rate was 50 %, in 28 % of cases stable disease was observed. Survival rates were not evaluated due to short observation time.

**Conclusion.** Use of Pembroria® medication in patients with metastatic renal cell carcinoma in real clinical practice showed high objective response rate with acceptable toxicity level. No new, previously not described adverse events were registered during Pembroria® administration.

**Keywords:** pembrolizumab, Pembroria®, biosimilar, metastatic renal cell carcinoma, lenvatinib, axitinib

**For citation:** Shevchuk I.M., Movchan N.D. First experience of using Pembroria® medication in patients with disseminated renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-44-51>

## Введение

В настоящее время лидирующие позиции в лечении метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) занимают комбинации иммунотаргетных и иммуноонкологических препаратов (пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + леватиниб, ниволумаб + ипилимумаб). Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинских онкологов, Европейской ассоциации урологов, Национальной сети по борьбе с раком США, при всех вариантах прогноза мПКР (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный) назначают именно комбинации препаратов, а монотерапия ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб) применяется в случае непереносимости ингибиторов контрольных точек [1–4].

Препарат пембролизумаб входит в состав 2 высокоэффективных комбинаций, успешно применяемых в клинической практике при мПКР: пембролизумаб + леватиниб и пембролизумаб + акситиниб. Использование этих комбинаций в рутинной практике стало возможным благодаря результатам международных клинических исследований III фазы, изучавших эффективность и безопасность иммунотаргетной терапии по сравнению с сунитинибом [5, 6]. В России 2 декабря 2022 г. зарегистрирован первый отечественный биоаналог иммуноонкологического препарата пембролизумаб с торговым наименованием Пемброриа®, который прошел клинические испытания и стал доступен в том числе по показаниям у больных мПКР [7].

**Цель исследования** – оценка безопасности биосимиляра, а также регистрация эффективности в виде

определения частоты объективного ответа (ЧОО) согласно критериям RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors версии 1.1) [8].

## Материалы и методы

С 26 декабря 2022 г. в клинике НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала НМИЦ радиологии комбинированную терапию с использованием биосимиляра получал 21 пациент (7 (33,3 %) женщин, 14 (66,7 %) мужчин) по поводу мПКР. Средний возраст пациентов составил 61,75 (46–74) года. Диагностированы метастатическое поражение легких (76,2 %), костей (28,6 %), лимфатических узлов (23,8 %), мягких тканей (19 %), печени (19 %), надпочечников (19 %), поджелудочной железы (4,8 %), плеврит (9,5 %), внутрибрюшинная диссеминация (4,8 %).

Терапию комбинацией пембролизумаб + леватиниб получили 16 (76,2 %) пациентов, пембролизумаб + акситиниб – 5 (23,8 %). Период времени наблюдения варьировал от 2 до 13 мес (медиана 6 мес).

По критериям International Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [9] 5 (23,8 %) пациентов относились к группе благоприятного прогноза, 9 (42,9 %) – промежуточного и 7 (33,3 %) – неблагоприятного. Лечение без предшествующей нефрэктомии начали 9 (42,9 %) больных.

## Результаты

Вследствие небольшого периода наблюдения ЧОО не оценена у 3 пациентов. Среди остальных 18 пациентов у 4 (22,2 %) диагностировали прогрессирование почечно-клеточного рака: в 2 (11,1 %) случаях потребовалось назначение 2-й линии лекарственной терапии,

в 2 (11,1 %) зарегистрированы летальные исходы вследствие быстрого прогрессирования заболевания (оба пациента относились к группе неблагоприятного прогноза по критериям IMDC и начали терапию на фоне метастатического поражения легких, костей, печени, надпочечников, большой опухолевой нагрузки, полиорганной недостаточности и статуса по шкале ECOG 3 балла). ЧОО составила 50 % ( $n = 9$ ), у 5 (28 %) больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса.

За период наблюдения иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) развились у 13 (61,9 %) пациентов. Наиболее часто встречающимися НЯ I–II степеней тяжести, которые не потребовали изменений режима введения или отмены ингибиторов контрольных точек и купировались на фоне симптоматической терапии, были общая слабость и утомляемость (7 (53,8 %)), аутоиммунный гепатит (4 (30,7 %)), тиреоидит с развитием гипотиреоза (4 (30,7 %)). В 1 случае лечение осложнилось развитием пароксизма мерцательной аритмии, купированного антиаритмической терапией.

У 1 (7,69 %) пациента на фоне лечения были зарегистрированы гепатит и синдром выброса цитокинов III степени токсичности, которые потребовали назначения иммуносупрессивной терапии. Подробно описание этой ситуации изложено в клиническом случае 1. У 1 пациента отмечено повышение уровня печеночных ферментов, соответствующее III степени токсичности, также потребовавшее перерыва в иммунотерапии и временного назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела. В настоящее время пациент продолжает иммунотаргетную терапию в прежнем режиме. Таким образом, иммуноопосредованные НЯ III степени отмечены у 2 больных, что составило 9,5 %. НЯ IV–V степеней тяжести не зарегистрировано.

Из НЯ, осложнивших лечение таргетными агентами, наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия (I–III степеней), гепатологическая токсичность (I–II степеней), диарея (I–II степеней), ладонно-подошвенный синдром (I–II степеней), протеинурия (I–II степеней). Реже встречались такие НЯ, как мукозит II степени – у 2 (15,4 %) больных, миозит I–II степеней – у 2 (15,4 %). В 1 (4,8 %) случае на фоне применения левватиниба в дозе 20 мг/сут отмечено развитие миастении III степени токсичности, потребовавшее временной отмены препарата, после нивелирования НЯ прием препарата был возобновлен в дозе 10 мг/сут.

#### Клинический случай 1

**Пациент Ш., 65 лет,** в 2021 г. самостоятельно обнаружил объемное пальпируемое образование в левой половине живота. За помощью не обращался. Отмечались тенденция к увеличению образования, появление и нарастание болевого синдрома в пояснице с обеих сторон,

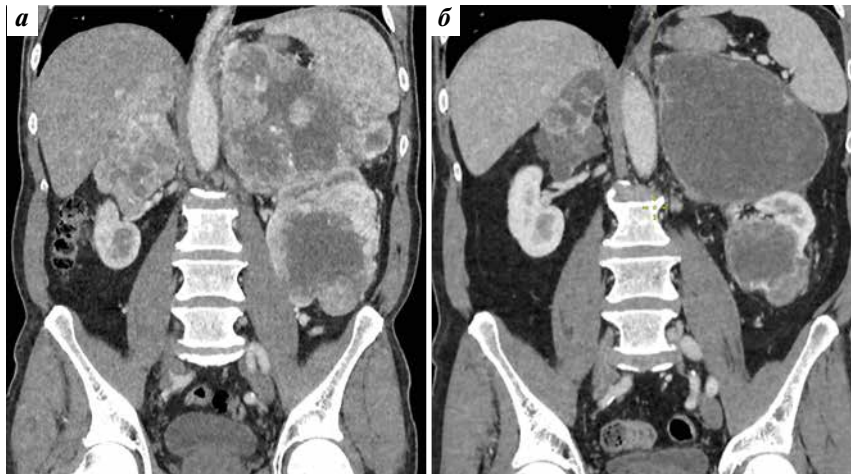
ухудшение общего самочувствия, в связи с чем в сентябре 2022 г. пациент обратился к врачу по месту жительства. Было выполнено обследование (ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием органов брюшной полости, забрюшинного пространства, МСКТ органов грудной клетки), по данным которого диагностирована опухоль левой почки со вторичным поражением обоих надпочечников, выявлены метастазы в легких. Больному 09.09.2022 была выполнена биопсия образования левой почки. Результат гистологического исследования: светлоклеточная карцинома G<sub>3</sub>.

Пациент обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии. Установлен клинический диагноз: рак левой почки IV стадии, cT4N1M1, метастазы в легких, надпочечниках; варикозное расширение вен нижних конечностей.

С учетом группы неблагоприятного прогноза по критериям IMDC (тромбоцитоз, низкий уровень гемоглобина, время до начала терапии <1 года) пациенту рекомендовано проведение лекарственной терапии по схеме левватиниб 20 мг/сут + пембролизумаб 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед.

С 29.12.2022 больной начал получать рекомендованную схему лечения. Через 5 дней от начала терапии было отмечено повышение температуры тела до фебрильных значений (максимально 40,3 °C). Проводилась жаропонижающая, антигистаминная терапия. При комплексном обследовании признаков инфекционного заболевания не выявлено. В биохимическом анализе крови зафиксировано увеличение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, соответствующее III степени токсичности. Левватиниб был отменен, назначены гепатопротекторы, эмпирическая антибактериальная терапия. Фебрильная лихорадка и стабильно высокий уровень печеночных ферментов сохранялись в течение 7 дней. Ситуация расценена как проявления иммуноопосредованной токсичности: синдрома выброса цитокинов III степени и гепатита III степени. Назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела. Через 3 дня от начала иммуносупрессивной терапии температурная реакция купирована, отмечено снижение уровней печеночных ферментов, нормализовавшихся на 10-е сутки терапии. Преднизолон был отменен через 1 мес от начала терапии с постепенным снижением дозы. На фоне приема 10 мг преднизолона была возобновлена иммунотаргетная терапия: Пембролиа® в прежнем режиме (200 мг каждые 3 нед внутривенно), левватиниб с редукцией дозы до 10 мг/сут.

При контрольном обследовании в марте 2023 г. (через 3 мес от начала терапии) отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения таргетных очагов на 32 %, что соответствовало частичному ответу по критериям RECIST v.1.1 (рис. 1, 2).



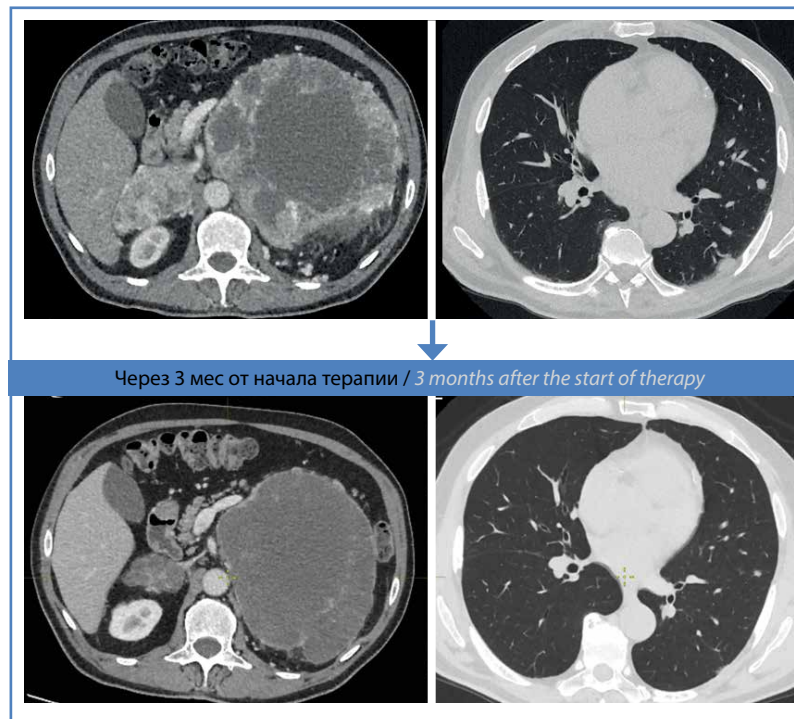
**Рис. 1.** Мультиспиральная компьютерная томограмма: а — до начала лекарственной терапии; б — через 3 мес от начала лекарственной терапии  
**Fig. 1.** Spiral computed tomography: а — prior to drug therapy; б — 3 months after the start of drug therapy

Следует отметить, что по данным МСКТ зарегистрировано не только уменьшение размеров опухолевых узлов, но и замещение солидных элементов опухоли на кистозный компонент, что, по-видимому, связано с лизисом неоплазии вследствие эффективного лечения (рис. 2), а также объясняет скорое развитие такого НЯ, как синдром выброса цитокинов.

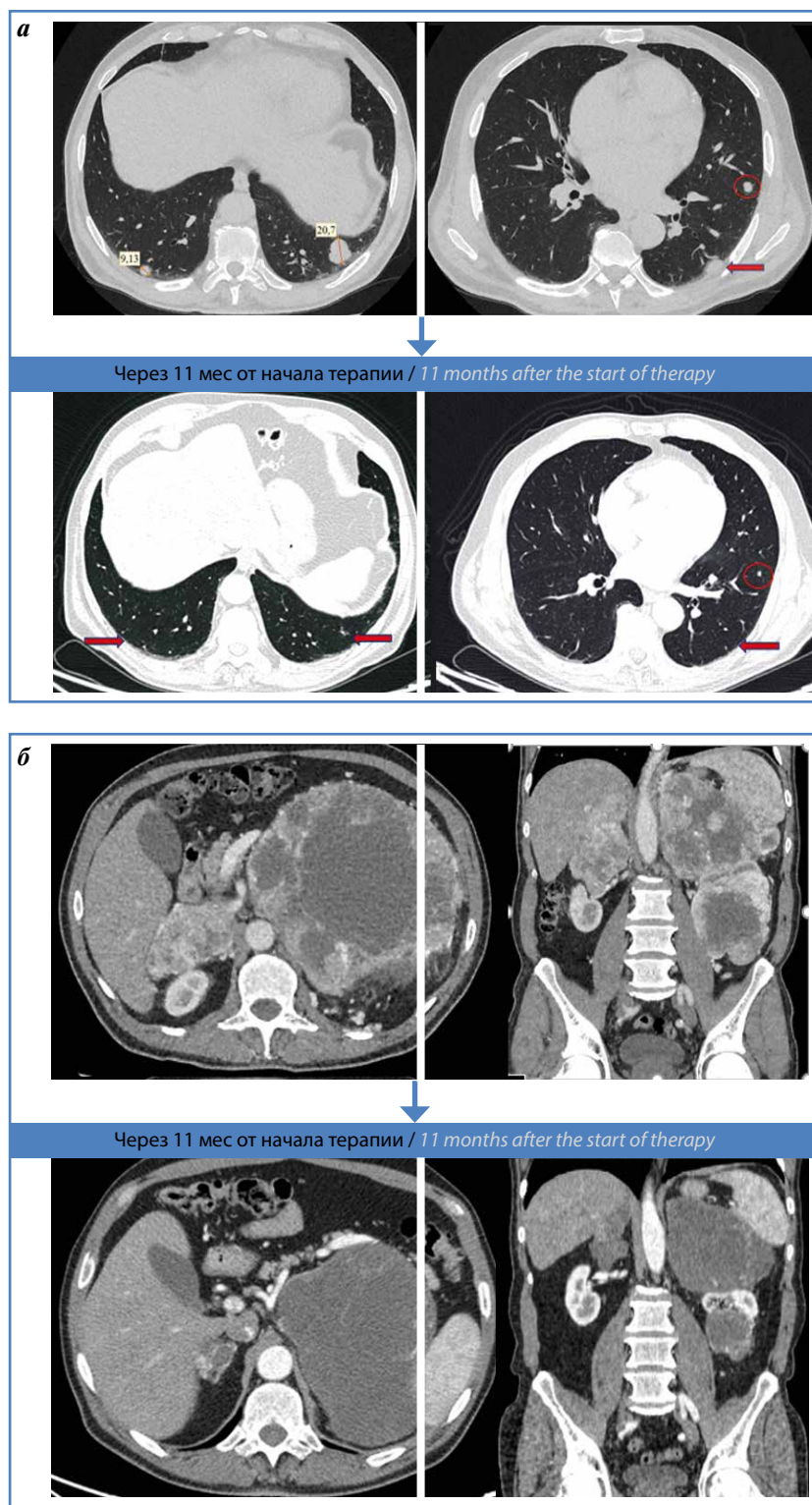
С мая 2023 г. проведена эскалация дозы лenvатиниба до 20 мг/сут. По данным МСКТ от декабря 2023 г. в легких

сохраняются единичные образования 2–3 мм в диаметре (ранее множественные 9–20 мм). По остальным целевым очагам сохраняется достигнутый ответ в виде частичной ремиссии (рис. 3). Новых НЯ не зарегистрировано.

В настоящее время пациент рассматривается как кандидат на хирургическое лечение для выполнения полной циторедукции в целях достижения полной ремиссии заболевания, а также для оценки степени лекарственного патоморфоза на фоне проводимой терапии.

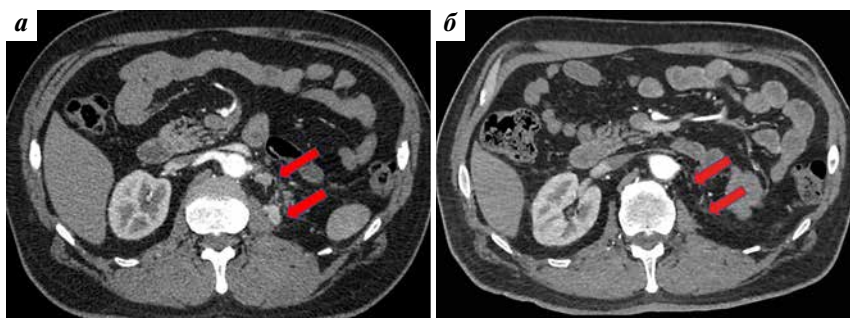


**Рис. 2.** Динамика опухолевых очагов на фоне лечения  
**Fig. 2.** Tumor lesion dynamics during treatment



**Рис. 3.** Динамика опухолевых изменений через 11 мес терапии по данным мультиспиральной компьютерной томографии: а — динамика размеров метастатических очагов в легких (интересующие зоны выделены стрелками и овалом); б — динамика размеров и структуры опухоли левой почки, метастатических очагов в надпочечниках

**Fig. 3.** Tumor changes dynamics after 11 months of therapy per spiral computed tomography data: а — dynamics of metastatic lesions in lungs (areas of interest are highlighted with arrows and an oval); б — dynamics of the size and structure of the tumor of the left kidney, metastatic lesions in the adrenal glands



**Рис. 4.** Мультиспиральная компьютерная томограмма: а — рецидивная опухоль в ложе левой почки (отмечена стрелками); б — через 6 мес терапии опухоль не определяется (стрелки)

**Fig. 4.** Spiral computed tomography: а — recurrent tumor in the left kidney bed (arrows); б — after 6 months the tumor is not visualized (arrows)

## Клинический случай 2

**Пациент Д.,** 58 лет, в мае 2021 г. отметил примесь крови в моче. По данным обследования (ультразвуковое исследование, МСКТ) было выявлено образование левой почки. По месту жительства 01.07.2021 выполнена нефрэктомия, парааортальная лимфаденэктомия. Результат гистологического исследования: светлоклеточный рак G<sub>2</sub> с метастазом в 1 лимфатическом узле.

По данным контрольного обследования в январе 2023 г. в ложе левой почки определялась рецидивная опухоль, тесно прилежащая к поясничной мышце, отмечены увеличение латеральных аортальных лимфатических узлов, внутригрудного лимфатического узла, единичные мелкие очаги в обоих легких до 0,5 см.

Пациент обратился в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал НМИЦ радиологии. Установлен клинический диагноз: рак левой почки III стадии, pT3aN1M0; хирургическое лечение в 2021 г.; прогрессирование в январе 2023 г. (метастазы в легких, лимфатических узлах); рецидив в ложе левой почки. Согласно критериям IMDC больной относится к группе благоприятного прогноза.

С 12.03.2023 пациенту начато лекарственное лечение по схеме акситиниб 5 мг 2 раза в сутки + пембролизумаб 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед.

В мае 2023 г. на фоне проводимой терапии у пациента отмечалось развитие полинейропатии III степени, в связи с чем акситиниб был отменен. На фоне симптоматической терапии через 48 ч состояние пациента улучшилось, симптомы разрешились. Прием акситиниба был восстановлен в прежней дозе.

Пациент 24.05.2023 с клинической картиной стенокардии на фоне повышения артериального давления был госпитализирован в кардиологический стационар, где выполнена коронарография, по данным которой диагностирован приступ нестабильной стенокардии на фоне стеноза коронарных артерий. С мая 2023 г. по июнь 2023 г. таргетный препарат пациент не получал, далее прием

акситиниба был возобновлен в дозе 2 мг 2 раза в сутки. На этом фоне через 6 мес терапии диагностирован ладонно-подошвенный синдром I степени. Проводилась симптоматическая терапия.

При контрольном обследовании диагностирован частичный ответ — уменьшение опухолевых поражений на 45 %. Начало ответа через 6 мес терапии (рис. 4).

Эффект сохраняется на январь 2024 г. Иммуноопосредованных НЯ не зарегистрировано.

## Обсуждение

Безусловно, небольшой период наблюдения в настоящем исследовании не позволил оценить показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов, однако полученные нами данные эффективности в виде ЧОО, соответствующей 50 %, и уровня контроля над опухолью 78 % позволяют сделать вывод о высокой эффективности иммунотаргетных комбинаций на основе препарата Пемброриа®.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы CLEAR, в котором эффективность и безопасность оригинальной молекулы пембролизумаба в сочетании с ленватинибом или эверолимусом сравнивались с сунитинибом в монорежиме в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мПКР, в результате использования комбинации ленватиниба с пембролизумабом ЧОО составила 71 %, частота полных ответов — 16 %, частота контроля над заболеванием — 90,2 % [6, 10]. Высокий процент ЧОО в этом протоколе, по-видимому, обусловлен большим числом пациентов группы благоприятного прогноза (31,2 %), а также тщательным отбором пациентов с учетом их удовлетворительного статуса и сопутствующей патологии.

В другом многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-426 эффективность и безопасность пембролизумаба в сочетании с акситинибом сравнивали с сунитинибом

в монорежиме в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мПКР. ЧОО в этом протоколе зарегистрирована на уровне 60 %, частота полных ремиссий — 11,6 %, частота контроля над заболеванием — 88,4 % [11].

Что касается зарегистрированных нами НЯ, то частота иммуноопосредованной токсичности была сопоставима с таковой в регистрационных клинических исследований: в CLEAR — 57,3 % (из них III степени — 14,8 %), в KEYNOTE-426 — 57,3 % (III степени — 10,7 %). В рандомизированных клинических исследованиях отмена терапии пембролизумабом вследствие НЯ на фоне применения пембролизумаба с левватинибом составила 28,7 %, пембролизумаба с акситинибом — 21,0 % [11, 12]. В нашем клиническом исследовании иммуноопосредованные НЯ III степени, осложнившие лечение, зарегистрированы у 2 (9,5 %) пациентов, отмены терапии вследствие развития токсичности не потребовалось.

Таким образом, первое использование биосимиляра пембролизумаба Пемброриа® в сочетании с таргетными препаратами в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиале НМИЦ радиологии продемонстрировало высокую противоопухолевую эффективность и приемлемую хорошо управляемую токсичность. Новых ранее не описанных НЯ на фоне применения препарата пембролизумаб не зарегистрировано.

### Заключение

Комбинация пембролизумаб + левватиниб/акситиниб при мПКР позволяет получить быстрый и глубокий ответ, обладает высокой эффективностью в отношении как первичной опухоли, так и метастатических очагов, может рассматриваться как самостоятельный метод лечения, так и в качестве инициальной терапии в рамках мультимодального подхода.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации 2023 г. Доступно по: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki\\_23.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki_23.pdf). Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of 2023. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki\\_23.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-pochki_23.pdf). (In Russ.).
2. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
3. Motzer R., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jncn.2022.0001
4. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
5. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020;21(12):e553]. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
6. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.269
7. Инструкция по применению медицинского препарата Пемброриа. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b50afaa4-67c8-4d9c-9392-366a3322a7ec](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b50afaa4-67c8-4d9c-9392-366a3322a7ec). Pembrolizumab product label. Available at [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b50afaa4-67c8-4d9c-9392-366a3322a7ec](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b50afaa4-67c8-4d9c-9392-366a3322a7ec). (In Russ.).
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
9. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809
10. Grünwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting; 04–08 June, 2021; Virtual Format; abstract #4560. *J Clin Oncol* 2021;39:15\_suppl:4560.
11. Rini B., Plimack E., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 17):abstr LBA4501. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA4501
12. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1

### Вклад авторов

И.М. Шевчук: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
Н.Д. Мовчан: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

### Authors' contributions

I.M. Shevchuk: developing the research design, article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
N.D. Movchan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Н.Д. Мовчан / N.D. Movchan: <https://orcid.org/0009-0008-5724-4555>

**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 Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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

**Статья поступила:** 23.12.2023. **Принята к публикации:** 23.01.2024.

**Article submitted:** 23.12.2023. **Accepted for publication:** 23.01.2024.

# Оценка использования срочного гистологического исследования при выполнении нервосберегающей радикальной простатэктомии

С.В. Котов<sup>1,2,3</sup>, И.Ш. Бядретдинов<sup>1,3</sup>, Р.И. Гуспанов<sup>1,3</sup>, С.А. Пульбере<sup>1,2</sup>, А.Г. Юсуфов<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 8;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

**Контакты:** Ильдар Шамилевич Бядретдинов [byadretdinov.i@gmail.com](mailto:byadretdinov.i@gmail.com)

**Введение.** В настоящее время радикальная простатэктомия с техникой нервосбережения (НС-РПЭ) показана пациентам с локализованной формой рака предстательной железы, сохранной эректильной функцией и низким риском экстракапсулярной инвазии. Наиболее зарекомендованным интраоперационным контролем наличия положительного хирургического края в настоящее время является срочное исследование свежемороженых срезов.

**Цель исследования** – оценка метода срочного интраоперационного гистологического исследования (cito-гистологии) при выполнении НС-РПЭ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное клиническое исследование по изучению свежемороженых срезов во время выполнения лапароскопической НС-РПЭ. В период с февраля 2021 г. по май 2022 г. 90 пациентам с раком предстательной железы была выполнена лапароскопическая НС-РПЭ одним хирургом. Пациенты были разделены на 2 группы: в группе А ( $n = 40$ ) выполнена лапароскопическая НС-РПЭ с использованием cito-гистологии; в группе Б (контрольная группа) ( $n = 50$ ) – стандартная лапароскопическая НС-РПЭ. Срочные гистологические и окончательные гистологические исследования всех удаленных препаратов проводились в патологоанатомическом отделении Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова одним патологоанатомом. Наличие опухолевой ткани в окрашенном крае резекции определялось как положительный хирургический край.

**Результаты.** Наличие онкологического процесса в макропрепаратах при выполнении cito-гистологии обнаружено в 32 (80 %) случаях, из них первично положительный хирургический край был выявлен в 9 (22,5 %) случаях. Конверсия статуса хирургического края из первично положительного в окончательно отрицательный обнаружена у 4 (10 %) пациентов. Конверсия статуса хирургического края из первично отрицательного в окончательно положительный выявлена у 1 (2,5 %), что обусловлено прицельным взятием интересующей зоны, а не всей поверхности предстательной железы. Общая 2-летняя выживаемость пациентов групп А и Б составила 100 и 96 %, 2-летняя раковоспецифическая выживаемость – 100 и 100 % соответственно. В зависимости от патоморфологической группы 2-летняя безрецидивная выживаемость составила: в группе А при стадиях pT2 и pT3 – 90 и 91,3 %, в группе Б при стадиях pT2 и pT3 – 92 и 77,3 % соответственно.

**Заключение.** Предложенный вариант срочного гистологического исследования позволяет определить наличие и место положительного хирургического края, что указывает хирургу на необходимое дополнительное удаление ткани в области сосудисто-нервного пучка. Предложенный метод позволяет расширить показания к выполнению НС-РПЭ, особенно в группе промежуточного риска.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, хирургический край, cito-гистология, радикальная простатэктомия

**Для цитирования:** Котов С.В., Бядретдинов И.Ш., Гуспанов Р.И. и др. Оценка использования срочного гистологического исследования при выполнении нервосберегающей радикальной простатэктомии. Онкоурология 2023;19(4):52–60. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-52-60>

## Evaluation of intraoperative histology during nerve-sparing radical prostatectomy

S.V. Kotov<sup>1,2,3</sup>, I.S. Byadretidinov<sup>1,3</sup>, R.I. Guspanov<sup>1,3</sup>, S.A. Pulbere<sup>1,2</sup>, A.G. Yusufov<sup>1,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia

**Contacts:** Il'dar Shamilevich Byadretidinov [byadretidinov.i@gmail.com](mailto:byadretidinov.i@gmail.com)

**Background.** Currently, for patients with localized PC, intact erectile function, and low risk of extracapsular extension radical prostatectomy (RP) with nerve-sparing (NS) technique is indicated. The proven method of intraoperative control for the presence of positive surgical margin is the study of fresh frozen sections.

**Aim.** To evaluate the method of intraoperative histological examination (cito-histology) in NS RP.

**Materials and methods.** A prospective clinical study was conducted to examine fresh frozen sections in laparoscopic NS RP. Between February of 2021 and May of 2022, 90 patients diagnosed with prostate cancer underwent laparoscopic NS RP performed by the same surgeon. The patients were divided into 2 groups: group A ( $n = 40$ ) included patients who underwent laparoscopic NS RP and intraoperative histology; group B (control group) ( $n = 50$ ) included patients who underwent standard laparoscopic NS RP. Rapid histological and final histological examinations of all removed samples were carried out at the City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov by one pathologist. The presence of tumor tissue in a stained resection margin was considered positive surgical margin.

**Results.** Oncological processes in macrosamples obtained by intraoperative histology were observed in 32 (80 %) patients, of which primary positive surgical margin was found in 9 (22.5 %) patients. Conversion of (cito) positive surgical margin status into final negative surgical margin was observed in 4 (10 %) patients. Conversion of the surgical margin status of (cito) negative to positive was observed in 1 (2.5 %) patient due to the targeted examination of the area of interest, and not the entire surface of the prostate. Overall 2-year survival in groups A and B was 100 % and 96 %, respectively; cancer-specific 2-year survival was 100 % and 100 %, respectively. Depending on the pathological group, recurrence-free 2-year survival was: group A (pT2) – 90 %; group B (pT2) – 92 %, group A (pT3) – 91.3 %; group B (pT3) – 77.3 %.

**Conclusion.** The proposed method of intraoperative histological examination allows to determine the presence and location of positive surgical margin, which indicates to the surgeon the necessity of additional tissue removal in the neurovascular bundle area, reduces the technical and economic burden on pathology department compared to other methods of rapid histological examination, and reduces contraindications to performing the NS technique in RP especially in the intermediate-risk group.

**Keywords:** prostate cancer, surgical margin, cito-histology, radical prostatectomy

**For citation:** Kotov S.V., Byadretidinov I.S., Guspanov R.I. et al. Evaluation of intraoperative histology during nerve-sparing radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):52–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-52-60>

### Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) — «золотой стандарт» лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы [1]. Революционный подход к выполнению РПЭ связан с работами Р.С. Walsh [2]. Детальное описание анатомии малого таза и сосудисто-нервных пучков (СНП) привело к разработке нервосберегающей (НС) техники, что позволило снизить риск осложнений и значительно улучшить послеоперационные функциональные результаты [3]. В настоящее время РПЭ с техникой НС (НС-РПЭ) показана пациентам с локализованной формой рака предстательной железы, сохранной эректильной функцией и низким риском экстракапсулярной инвазии [4].

Многочисленные номограммы, включающие такие параметры, как клиническая стадия, сумма баллов по шкале Глисона, инвазия в семенные пузырьки, имеют

определенные прикладные преимущества, однако прогностическая ценность этих инструментов остается неудовлетворительной.

В настоящее время предложено множество методов интраоперационной оценки статуса хирургического края. К ним можно отнести использование аминолевулиновой кислоты, оптическую когерентную томографию, оптическую спектроскопию, конфокальную лазерную микроскопию, дополненную 3D-реальность и прочие интраоперационные методы определения статуса хирургического края [5]. Данные методы способны расширить показания к выполнению НС-РПЭ без увеличения рисков положительного хирургического края (ПХК) и биохимического рецидива.

Наиболее зарекомендованным интраоперационным контролем наличия ПХК в настоящее время является исследование свежемороженых срезов.

**Цель исследования** — оценка метода срочного интраоперационного гистологического исследования свежзамороженных срезов при выполнении НС-РПЭ.

### Материалы и методы

В Университетской клинике урологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова с февраля 2021 г. по апрель 2022 г. проведено проспективное клиническое исследование по изучению свежзамороженных срезов во время выполнения лапароскопической НС-РПЭ.

В период с февраля 2021 г. по май 2022 г. в исследование были включены 90 пациентов с диагнозом рака предстательной железы, которым выполнена лапароскопическая НС-РПЭ (экстраперитонеальным доступом) одним хирургом. Пациенты были разделены на 2 группы: в группе А ( $n = 40$ ) выполнена лапароскопическая НС-РПЭ с использованием cito-гистологического исследования; в группе Б (контрольная группа) ( $n = 50$ ) — стандартная лапароскопическая НС-РПЭ. Критериями включения в исследование явились:

- подписанное информированное согласие на исследование;
- локализованная форма рака предстательной железы;
- низкий/промежуточный риск по классификации D'Amico;
- отсутствие эректильной дисфункции тяжелой степени ( $>10$  баллов) по шкале МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции);
- отсутствие гормональной терапии в анамнезе.

В группе А всем пациентам интраоперационно выполняли срочное гистологическое исследование заднебоковой поверхности предстательной железы

по следующей методике: учитывая предоперационные данные (магнитно-резонансной томографии органов малого таза и fusion-биопсии) определяли наиболее вероятное место опухолевого узла в предстательной железе; проводили лигирование препарата по заднелатеральной поверхности в области прилегания СНП предстательной железы. Прошивание производили таким образом, чтобы лигатура была в центре клиновидного среза, представленного на рис. 1.

Основание клиновидного среза представляет собой прямоугольник длиной не более 1,5 см и шириной не более 1 см. Высота, проведенная от центра основания (зона наложения лигатуры) до вершины треугольника, составляет не более 1,5 см. Данные параметры обусловлены оптимальным размером, необходимым для замораживания срезов в криостате. Количество накладываемых швов пропорционально объему подозрительного очага. При размере очага  $>2$  см<sup>3</sup> выполняли наложение 2 узловых швов, при размере очага  $>3$  см<sup>3</sup> — 3 узловых швов и т. д. Количество накладываемых швов зависит от возможности патологоанатомического отделения выполнить срочное гистологическое исследование без ущерба длительности оперативного вмешательства.

После наложения швов препарат направляли в патологоанатомическое отделение, где заранее проинформированный сотрудник прокрашивал его черным красителем. Полученные в ходе нарезки макропрепарата нумеровали и отправляли в криостат, где замораживали при температуре  $-27$  °С. После этого замороженные макропрепараты отправляли в криотом, где проводили их нарезку на микропрепараты толщиной 7–9 мкм. Далее микропрепараты фиксировали на предметном стекле и окрашивали по стандартной методике (гематоксилином и эозином). Окрашенные

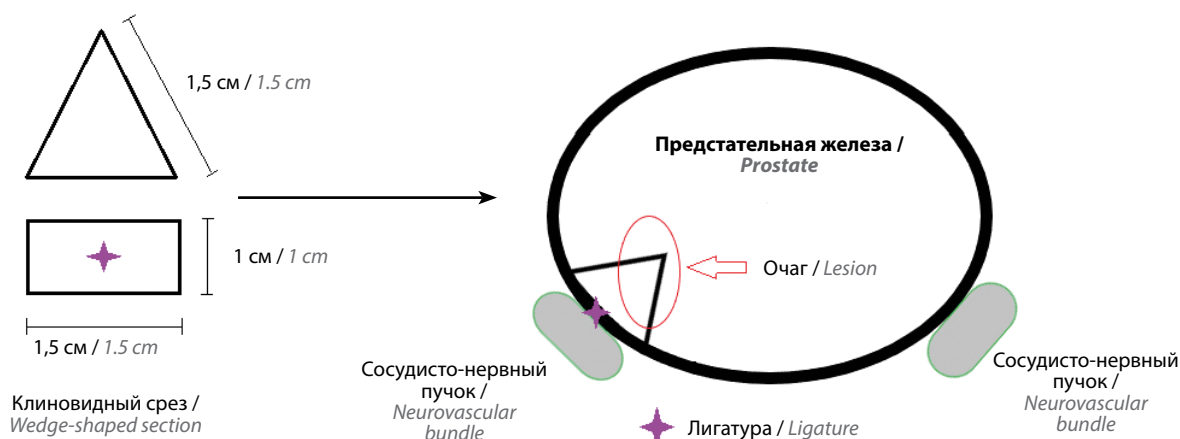


Рис. 1. Клиновидный срез при срочном гистологическом исследовании  
 Fig. 1. Wedge-shaped section in cito-histological examination

микропрепараты направляли патологоанатому для микроскопического исследования: для оценки поражения полученных образцов по шкале Глисона (при наличии ацинарной аденокарциномы), статуса хирургического края (отрицательный/положительный), наличия экстракапсулярной инвазии (стадия сT2a–с либо T3), периневральной (Pn0/Pn1), эндovasкулярной (V0/V1), эндолимфатической инвазии (L0/L1). Полученную информацию врач-патологоанатом передавал оперирующему хирургу. При наличии ПХК (по результатам cito-гистологии) хирург выполнял доиссечение СНП, близлежащих тканей пораженной стороны (справа/слева/билатерально), доиссеченные фрагменты подвергались плановому гистологическому исследованию. При наличии отрицательного хирургиче-

ского края хирург заканчивал оперативное вмешательство по стандартной технике: выполнял заднюю реконструкцию (шов Росо), формировал уретровезикальный анастомоз, проверял герметичность анастомоза с помощью наполнения мочевого пузыря через катетер Фолея 150 мл физиологического раствора. Срочные гистологические и окончательные гистологические исследования всех удаленных препаратов проводили в патологоанатомическом отделении Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова одним патологоанатомом. Наличие опухолевой ткани в окрашенном крае резекции определялось как ПХК.

Предоперационные данные пациентов групп А и Б представлены в табл. 1.

Таблица 1. Предоперационные данные пациентов

Table 1. Preoperative characteristics of the patients

| Показатель<br>Characteristic                                                                                                     | Группа А (с cito) (n = 40)<br>Group A (cito) (n = 40)             | Группа Б (без cito) (n = 50)<br>Group B (without cito) (n = 50)     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Средний возраст (диапазон), лет<br>Mean age (range), years                                                                       | 63,8 (53–72)                                                      | 61,2 (45–72)                                                        |
| Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл<br>Mean prostate-specific antigen level (range), ng/mL | 8,6 (1,85–19,49)                                                  | 7,9 (1,82–15,77)                                                    |
| Клиническая стадия сT, n (%):<br>cT stage, n (%):                                                                                |                                                                   |                                                                     |
| T1c                                                                                                                              | 24 (60)                                                           | 26 (52)                                                             |
| T2a                                                                                                                              | 8 (20)                                                            | 12 (24)                                                             |
| T2b                                                                                                                              | 8 (20)                                                            | 12 (24)                                                             |
| Риск по классификации D'Amico, n (%):<br>D'Amico risk, n (%):                                                                    |                                                                   |                                                                     |
| низкий<br>low                                                                                                                    | 20 (50)                                                           | 34 (68)                                                             |
| промежуточный<br>intermediate                                                                                                    | 20 (50)                                                           | 16 (32)                                                             |
| Сумма баллов по шкале Глисона, n (%):<br>Gleason score, n (%):                                                                   |                                                                   |                                                                     |
| 3 + 3                                                                                                                            | 38 (95)                                                           | 48 (96)                                                             |
| 3 + 4                                                                                                                            | 2 (5)                                                             | 1 (2)                                                               |
| 4 + 3                                                                                                                            | –                                                                 | 1 (2)                                                               |
| Средний объем предстательной железы (диапазон), см <sup>3</sup><br>Mean prostate volume (range), cm <sup>3</sup>                 | 46 (30,2–102)                                                     | 50,5 (20,1–105)                                                     |
| Средняя сумма баллов по шкале МИЭФ-5 (диапазон)<br>Mean IIEF-5 score (range)                                                     | 19 (11–25)                                                        | 20,4 (11–25)                                                        |
| Число пораженных столбиков/общее число взятых (диапазон)<br>Positive biopsy samples/total biopsy samples (range)                 | 20,8 (4,76–50)                                                    | 17,24 (4,76–50)                                                     |
| Шкала PI-RADS, n (%)<br>PI-RADS score, n (%)                                                                                     | PI-RADS 3 – 16 (40)<br>PI-RADS 4 – 10 (25)<br>PI-RADS 5 – 14 (35) | PI-RADS 2–3 – 25 (50)<br>PI-RADS 4 – 11 (22)<br>PI-RADS 5 – 14 (38) |
| Риск экстракапсулярной инвазии по шкале MSKCC (диапазон), %<br>ECI MSKCC score (range), %                                        | 21 (11–49)                                                        | 23,1 (7–77)                                                         |

**Примечание.** МИЭФ-5 – Международный индекс эректильной функции; PI-RADS – структурированная система описания данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии; MSKCC – прогностическая классификация Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

**Note.** IIEF-5 – International Index of Erectile Function; PI-RADS – Prostate Imaging Reporting and Data System; MSKCC score – Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При нормальном распределении показателей данные представляли в виде среднего арифметического. Сравнение полученных данных (количественных и качественных) проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и  $\chi^2$ -критерия. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр *p*, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята 5 % (*p* < 0,05).

### Результаты

Полученные гистологические результаты представлены в табл. 2.

Наличие онкологического процесса в макропрепаратах при выполнении cito-гистологии обнаружено в 32 (80 %) случаях, из них первично ПХК был выявлен в 9 (22,5 %) случаях. Конверсия статуса хирургического края из первично отрицательного (препарат, отправленный на cito-гистологическое исследование) в окончательно положительный (плановое гистологическое исследование всей предстательной железы) обнаружена у 1 (2,5 %) пациента, что обусловлено ограничением площади оцениваемой микроскопически ткани при применении используемого метода. Конверсия статуса хирургического края из первично положительного

в окончательно отрицательный обнаружена у 4 пациентов.

Доиссеченные фрагменты подвергались плановому гистологическому исследованию, по результатам которого у 2 из 4 пациентов было подтверждено наличие онкологического процесса во вторично иссеченной ткани в виде микрофокусов ацинарной аденокарциномы. У 2 из 4 пациентов наличие онкологического процесса в повторной иссеченной ткани СНП не обнаружено. Окончательный ПХК в группах А и Б выявлен у 5 (12,5 %) и 8 (16 %) пациентов соответственно. В группе А отмечается снижение частоты ПХК с 22,5 до 12,5 %. Чувствительность метода рассчитана по формуле: наличие онкологического процесса во взятом макропрепарате / все взятые макропрепараты × 100 % (см. табл. 2).

Характеристика ПХК в зависимости от группы риска представлена в табл. 3.

В группе Б отмечается достоверно выше риск обнаружения ПХК (окончательного) как в группе низкого (14,7 % против 10 %), так и в группе промежуточного риска (18,75 % против 15 %). В группах А и Б установлены патоморфологические стадии: pT2a–c – у 29 (72,5 %) и 42 (84 %); pT3a–b – у 11 (27,5 %) и 8 (16 %) пациентов соответственно (см. табл. 3).

На амбулаторном этапе наблюдение за пациентами осуществляли с помощью телефонной связи с периодичностью 1 раз в 3 мес. Контрольными значениями в опросе являлись уровень простатического специфици-

Таблица 2. Гистологические результаты

Table 2. Histological conclusions

| Показатель<br>Characteristic                                                                                                                                          | Группа А (с cito) (n = 40)<br>Group A (cito) (n = 40) | Группа Б (без cito) (n = 50)<br>Group B (without cito) (n = 50) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Онкологический процесс (наличие опухолевого процесса во взятом макропрепарате по cito), n (%)<br>Oncological process (cancer in cito samples), n (%)                  | 32 (80)                                               | Нет данных<br>Not available                                     |
| Положительный хирургический край (cito), n (%)<br>Positive surgical margin (cito), n (%)                                                                              | 9 (22,5)                                              | Нет данных<br>Not available                                     |
| Положительный хирургический край (окончательный), n (%)<br>Positive surgical margin (final), n (%)                                                                    | 5 (12,5)                                              | 8 (16)                                                          |
| Наличие онкологического процесса в доиссеченных фрагментах ткани, n (%)<br>Cancer process in secondary resection samples, n (%)                                       | 2 (22,2)                                              | Нет данных<br>Not available                                     |
| Конверсия статуса хирургического края (cito) из отрицательного в положительный, n (%)<br>Conversion of surgical margin (cito) status from negative to positive, n (%) | 1 (3,2)                                               | Нет данных<br>Not available                                     |
| Конверсия статуса хирургического края (cito) из положительного в отрицательный, n (%)<br>Conversion of surgical margin (cito) status from positive to negative, n (%) | 4 (10)                                                | Нет данных<br>Not available                                     |
| Чувствительность, %<br>Sensitivity, %                                                                                                                                 | 80                                                    | Нет данных<br>Not available                                     |

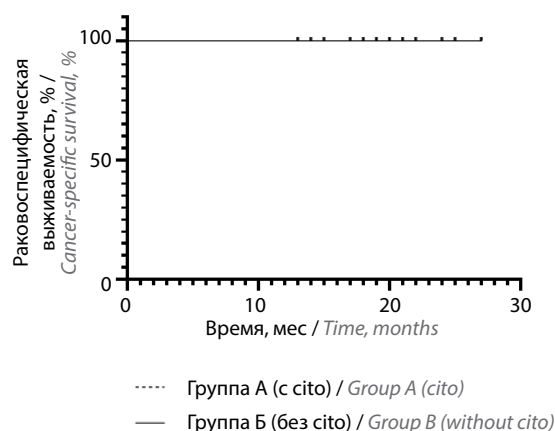
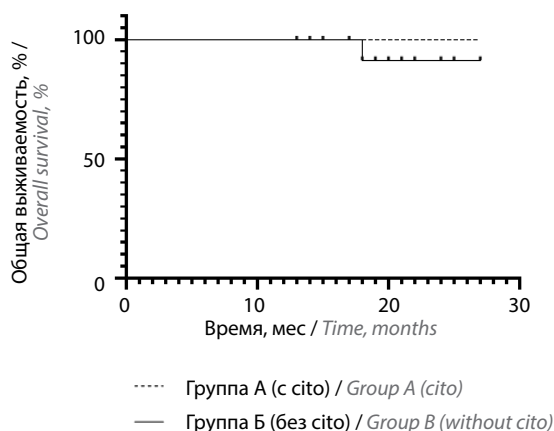
Таблица 3. Гистологические результаты

Table 3. Histological conclusions

| Показатель<br>Characteristic                                                                                                                                                | Группа А (с cito) (n = 40)<br>Group A (cito) (n = 40) | Группа Б (без cito) (n = 50)<br>Group B (without cito) (n = 50) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Положительный хирургический край в группе низкого риска, n (%):<br>Positive surgical margin in the low-risk group, n (%):<br>cito<br>окончательный<br>final                 | 3 (15)<br>2 (10)                                      | Нет данных<br>Not available<br>5 (14,7)                         |
| Положительный хирургический край в группе промежуточного риска, n (%):<br>Positive surgical margin in the intermediate risk group, n (%):<br>cito<br>окончательный<br>final | 6 (30)<br>3 (15)                                      | Нет данных<br>Not available<br>3 (18,75)                        |
| Положительный хирургический край (окончательный) в зависимости от стадии по TNM, n:<br>Positive surgical margin depending on TNM stage, n:<br>pT2a–c<br>pT3a<br>pT3b        | 2<br>2<br>2                                           | 2<br>3<br>3                                                     |
| Сумма баллов по шкале Глисона, n (%):<br>Gleason score, n (%):<br>3 + 3<br>3 + 4<br>4 + 4<br>5 + 3                                                                          | 34 (85)<br>4 (10)<br>1 (2,5)<br>1 (2,5)               | 38 (76)<br>8 (16)<br>4 (8)<br>—                                 |
| Патоморфологические стадия по TNM, n (%):<br>TNM stage, n (%):<br>pT2a–c<br>pT3a–b                                                                                          | 29 (72,5)<br>11 (27,5)                                | 42 (84)<br>8 (16)                                               |

ческого антигена, наличие биохимического рецидива, общая, раковоспецифическая и безрецидивная выживаемость, а также наличие повторных госпитализаций.

Медиана наблюдения в группах А и Б составила 19 и 18,5 мес соответственно. Основные онкологические результаты представлены на рис. 2–4.



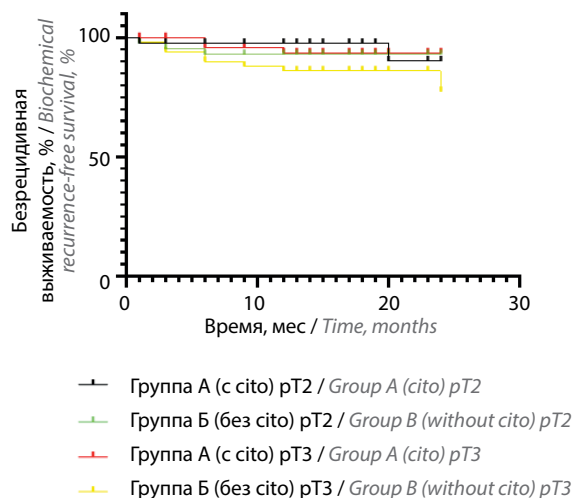


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость  
Fig. 4. Biochemical recurrence-free survival

В группах А и Б 2-летняя общая выживаемость составила 100 и 96 %, раковоспецифическая выживаемость — 100 и 100 % соответственно. В зависимости от патоморфологической группы 2-летняя безрецидивная выживаемость составила: в группе А при стадиях pT2 и pT3 — 90 и 91,3 %, в группе Б при стадиях pT2 и pT3 — 92 и 77,3 % соответственно.

### Обсуждение

Одним из активно изучаемых предикторов биохимического рецидива является ПХК. ПХК — наличие опухолевых клеток на внешней границе прохождения разреза при удалении опухоли, выявляемое при микроскопическом исследовании. Частота встречаемости ПХК имеет широкий диапазон и зависит от множества причин. Она колеблется в среднем от 10 до 48 % [6]. В современных урологических центрах, таких как Johns Hopkins Brady Urological Institute, the Memorial Sloan Kettering Cancer Center, or the Florida Hospital Cancer Institute, ПХК встречается примерно у 10 % пациентов с локализованной формой рака предстательной железы [7, 8]. С развитием малоинвазивных технологий, предоперационной диагностики, усовершенствованием хирургической техники НС-РПЭ стала «золотым стандартом» лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы с низким риском экстрапростатической инвазии. Клинические рекомендации отмечают низкий риск экстракапсулярной экстензии как одно из условий для сохранения СНП во время РПЭ. Обеспечение максимально возможной онкологической эффективности является приоритетом хирургического лечения рака предстательной железы. Возможность определения четкой локализации СНП во время операции — принципиальный фактор для оптимизации между онкологическими и функциональ-

ными результатами РПЭ. Незначительная экстрапростатическая инвазия зачастую не может быть заподозрена интраоперационно, а использование техники НС повышает риски наличия остаточной ткани и последующего развития рецидива. Безопасность выполнения НС-РПЭ у пациентов групп промежуточного и высокого риска дискуссионна. Так, в исследование А. Kumar и соавт. были включены 557 пациентов группы высокого риска, из них 498 пациентов подверглись РПЭ с полным или частичным сохранением СНП. Авторы отметили, что такие параметры, как частота ПХК и частота биохимического рецидива, при 2-летней медиане наблюдения были сопоставимы в обеих группах. По мнению авторов, одним из принципиальных факторов, наряду с предоперационной селекцией, является интраоперационная оценка состояния капсулы (отсутствие хирургического слоя и локальное выбухание капсулы) [9].

Один из возможных вариантов решения данной проблемы — исследование свежемороженых срезов во время РПЭ. В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных исследованию свежемороженых срезов при выполнении РПЭ [10–12]. В 2012 г. T. Schlomm и соавт. в Мартина-Клиник (Германия) разработали протокол исследования свежемороженого участка, прилегающего к сосудисто-нервной структуре (NeuroSAFE), который с тех пор был валидизирован собственной когортой пациентов. Авторы предоставили данные о 11 069 случаях открытых и робот-ассистированных простатэктомий, выполненных с помощью NeuroSAFE. Они сообщили об увеличении общего количества простатэктомий с техникой НС с 81 до 97 %. Частота ПХК снизилась с 22 до 15 % среди всех клинических стадий. Этот метод продемонстрировал высокие чувствительность и специфичность — 93,5 и 98,8 % соответственно [12]. В работах В. Beyer и соавт., G. Mirmilstein и соавт. сообщается, что применение NeuroSAFE позволило снизить частоту ПХК с 24 до 16 % и с 17,8 до 9,2 % соответственно. Помимо этого, метод позволил увеличить число простатэктомий с техникой НС с 81 до 97 % и с 69 до 75,1 % соответственно [13, 14]. Несмотря на это, в ряде работ показано, что достижение отрицательного хирургического края при использовании методов свежемороженых срезов в проекции заднебоковой поверхности предстательной железы не оказывает существенного влияния на БРВ [15].

По результатам нашего исследования онкологический процесс (наличие опухолевого процесса во взятом макропрепарате по cito) был обнаружен у 32 (80 %) пациентов, из них у 9 (22,5 %) определен ПХК (cito). Высокий процент обнаружения онкологического процесса во взятом клиновидном срезе свидетельствует о высокой точности прогнозирования места для забора материала из предстательной железы для срочного

гистологического исследования. Повторное иссечение СНП и близлежащих тканей у данных пациентов позволило снизить частоту ПХК с 9 (22,5 %) до 5 (12,5 %). При этом в группе низкого риска частота ПХК (окончательный) снизилась с 15 до 10 %, а в группе промежуточного риска — с 30 до 15 %. В группе Б частота ПХК (окончательный) в группах низкого и промежуточного риска составила 14,7 и 18,75 % соответственно. Относительно высокий процент (12,5 %) выявления ПХК (окончательный) в группе А (НС с cito) может быть обусловлен 2 причинами: 1) ПХК обнаружен вне проекции cito-гистологического исследования (2 из 5 пациентов); 2) интерпретация отсроченного гистологического исследования может быть затруднена патологоморфологом вследствие воздействия формалина на макропрепарат иссеченной предстательной железы (происходит выбухание ткани из места клиновидного иссечения предстательной железы). У 2 (22,2 %) из 9 пациентов, которым было выполнено дополнительное иссечение СНП, при окончательном гистологическом исследовании обнаружены микрофокусы ацинарной аденокарциномы. У 1 (3,2 %) пациента выявлена миграция статуса хирургического края из отрицательного (cito) в положительный (окончательный). Причиной этому послужило обнаружение ПХК вне зоны cito-гистологического исследования (верхушка предстательной железы). При оценке общей и раковоспецифической выживаемости в группах А и Б не обнаружено статистически значимых различий: об-

щая выживаемость — 100 и 96 %; раковоспецифическая выживаемость — 100 и 100 % соответственно. Безрецидивная 2-летняя выживаемость в зависимости от патоморфологической группы составила: в группе А при стадиях pT2 и pT3 — 90 и 91,3 %, в группе Б при стадиях pT2 и pT3 — 92 и 77,3 % соответственно. В группе Б (pT3) безрецидивная выживаемость достоверно ниже по сравнению с группой А (pT3). Результаты нашей работы сопоставимы с общемировыми и демонстрируют целесообразность проведения исследования свежемороженых срезов во время НС-РПЭ, которое потенциально способно расширить показания к выполнению техники НС у пациентов групп промежуточного и высокого риска.

### Заключение

Использование прогностических моделей определения риска экстрапростатической экстензии аденокарциномы предстательной железы совместно с результатами мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и fusion-биопсии позволяет интраоперационно спрогнозировать место возможного ПХК. Предложенный вариант срочного гистологического исследования позволяет определить наличие и место ПХК, что указывает хирургу на необходимое дополнительное удаление ткани в области СНП. Предложенный метод может расширить показания к выполнению НС-РПЭ, особенно в группе промежуточного риска.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Holmberg L., Bill-Axelsson A., Steineck G. et al. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group trial number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy *versus* watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012;2012(45):230–3. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgs025
2. Walsh P.C. Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980;7(3):583–91. DOI: 10.1016/s0094-0143(21)00146-4
3. Mullins J.K., Feng Z., Trock B.J. et al. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. *J Urol* 2012;188(6):2219–24. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.028
4. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer — 2020 Update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
5. Бядретдинов И.Ш., Котов С.В. Современные методы определения положительного хирургического края во время выполнения радикальной простатэктомии. *Урология* 2023;(1):106–13. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.106-113> Byadretdinov I.Sh., Kotov S.V. Modern methods for determining the positive surgical margin during radical prostatectomy. *Urologiia = Urology* 2023;(1):106–13. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2023.1.106-113>
6. Eastham J.A., Kattan M.W., Riedel E. et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(6):2292–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000091100.83725.51
7. Isbarn H., Wanner M., Salomon G. et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010;106(1):37–43. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.09134.x
8. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008;179(5):903–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.03.137
9. Kumar A., Samavedi S., Bates A.S. et al. Safety of selective nerve sparing in high risk prostate cancer during robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg* 2017;11(2):129–38. DOI: 10.1007/s11701-016-0627-3
10. Eichelberg C., Erbersdobler A., Haese A. et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1011–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.02.035
11. Bianchi R., Cozzi G., Petralia G. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and frozen-section analysis efficiently predict upgrading, upstaging, and extraprostatic extension in patients undergoing nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(40):e4519. DOI: 10.1097/MD.0000000000004519
12. Schlomm T., Tennstedt P., Huxhold C. et al. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical

- margins in open and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11 069 consecutive patients. *Eur Urol* 2012;62(2):333–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.057
13. Beyer B., Schlomm T., Tennstedt P. et al. A feasible and time-efficient adaptation of NeuroSAFE for da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66(1):138–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.014
14. Mirmilstein G., Prasad Rai B., Gbolahan O. et al. The neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) approach to nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a British setting – a prospective observational comparative study. *BJU Int* 2018;121(6):854–62. DOI: 10.1111/bju.14078
15. Hatzichristodoulou G., Wagenpfeil S., Weirich G. et al. Intraoperative frozen section monitoring during nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of partial secondary resection of neurovascular bundles and its effect on oncologic and functional outcome. *World J Urol* 2016;34(2):229–36. DOI: 10.1007/s00345-015-1623-3

#### Вклад авторов

С.В. Котов: разработка дизайна исследования;

И.Ш. Бядретдинов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для статьи, написание текста статьи;

Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

S.V. Kotov: research design development;

I.S. Byadretdinov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data, article writing;

R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, A.G. Yusufov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

И.Ш. Бядретдинов / I.S. Byadretdinov: <https://orcid.org/0000-0002-1275-2133>

Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

С.А. Пульбере / S.A. Pulbere: <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

А.Г. Юсуфов / A.G. Yusufov: <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>

**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 «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол № 204 от февраля 2021 г.

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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 204 dated February 2021.

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

Статья поступила: 21.07.2023. Принята к публикации: 09.01.2024.

Article submitted: 21.07.2023. Accepted for publication: 09.01.2024.

# Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии и радикальной простатэктомии: унифицированная система отчета PI-RR

Н.А. Рубцова<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>1, 2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1, 3</sup>, О.В. Крючкова<sup>4</sup>, А.Э. Талышинский<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>3</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>4</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

<sup>6</sup>НАО «Медицинский университет Астана»; Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

**Контакты:** Али Эльманович Талышинский [ali-ma@mail.ru](mailto:ali-ma@mail.ru)

Для диагностики локального рецидива рака предстательной железы (РПЖ) неоспоримым преимуществом обладает мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ). Несмотря на доказанно высокую информативность мпМРТ в выявлении локальных рецидивов РПЖ, до настоящего времени отмечается существенная вариабельность в подходах к ее проведению и интерпретации. Экспертами Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), комитета по визуализации Европейской ассоциации урологов (ESUI) и отдельными членами комитета PI-RADS была разработана система унифицированного отчета для оценки риска локального рецидива РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии и лучевой терапии в процессе динамического наблюдения – prostate imaging recurrence reporting (PI-RR). Принципы проведения мпМРТ, заложенные в основу PI-RR, хорошо известны и отражены в рекомендациях PI-RADS v.2.1, доказавших свою диагностическую эффективность. Система PI-RR может стать важным инструментом для улучшения коммуникации между специалистами, участвующими в процессе диагностики и лечения РПЖ, оптимизируя лечебную стратегию у пациентов с локальным рецидивом РПЖ, повышая показатели выживаемости пациентов после специализированного противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, рецидив, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, PI-RR

**Для цитирования:** Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии и радикальной простатэктомии: унифицированная система отчета PI-RR. Онкоурология 2023;19(4):61–76. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-61-76>

## Multiparametric magnetic resonance imaging in diagnosis of local prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy: a unified PI-RR reporting system

N.A. Rubtsova<sup>1</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>1, 2</sup>, A.D. Kaprin<sup>1, 3</sup>, O.V. Kryuchkova<sup>4</sup>, A.E. Talyshinskiy<sup>5, 6</sup>

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

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>3</sup>Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;  
<sup>4</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;  
<sup>5</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;  
<sup>6</sup>Astana Medical University; 49a Beybitshilik St., Astana 010000, Kazakhstan

**Contacts:** Ali Elmanovich Talyshinskii [ali-ma@mail.ru](mailto:ali-ma@mail.ru)

Multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) has an indisputable advantage in diagnosis of local recurrences of prostate cancer (PCa). Even though mpMRI has been shown to be very informative for detection of local PCa recurrences, high variability in its application and interpretation remains. Experts from the European Society for Urogenital Radiology (ESUR), the Imaging Committee of the European Association of Urology (ESUI), and several members of the PI-RADS committee developed a unified report system called Prostate Imaging Recurrence Reporting (PI-RR) to measure the risk of local recurrence of PCa in men who have had radical prostatectomy and radiation therapy and are being followed up. The principles of mpMRI that form the basis of PI-RR are well known and are stated in the PI-RADS v.2.1 guidelines, which have proven their diagnostic efficiency. The PI-RR system has the potential to become an important tool for improving communication between specialists involved in the process of PCa diagnosis and treatment, for optimizing treatment strategy in patients with local PCa recurrence, and for improving survival rates in patients with PCa after specialized anticancer treatment.

**Keywords:** prostate cancer, recurrence, multiparametric magnetic resonance imaging, PI-RR

**For citation:** Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in diagnosis of local prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy: a unified PI-RR reporting system. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):61–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-61-76>

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в структуре онкологической заболеваемости среди мужской популяции в мире [1]. Основными методами лечения первичного РПЖ являются хирургический в объеме радикальной простатэктомии (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ) [2].

Частота рецидивов в течение 5 лет после проведенного специализированного противоопухолевого лечения достаточно высока и достигает 20–30 % у пациентов после РПЭ и 50 % после ЛТ [3–5]. О биохимическом рецидиве (БХР) заболевания после РПЭ свидетельствует повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) >0,2 нг/мл [6]. Рецидив РПЖ после ЛТ определяется на основании 3 последовательных повышений уровня ПСА после достигнутого минимального значения (надира) [7]. Согласно рекомендациям RTOG/ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group/American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Онкологическая группа лучевой терапии/Американское общество терапевтической радиологии и онкологии), БХР устанавливается при увеличении уровня ПСА на 2,0 нг/мл по сравнению с надиром [8].

Однако уровень ПСА не позволяет определить локализацию рецидива и точно оценить степень распространенности опухолевого процесса, что крайне важно для определения тактики дальнейшего лечения, в том числе для планирования биопсии рецидивной опухоли и проведения местного спасительного лечения [9].

Несмотря на то что при уровне ПСА <0,4 нг/мл все методы визуализации имеют низкую чувствительность в выявлении рецидивов РПЖ, лучевая диагностика является крайне важным компонентом алгоритма обследования, влияющим на выбор лечебной стратегии [10, 11]. Так, пациентам с установленным диссеминированным процессом показана исключительно системная терапия, тогда как при солитарных или единичных опухолевых очагах, согласно клиническим рекомендациям, возможно проведение спасительной терапии [11]. Спасительная РПЭ у пациентов после ЛТ позволяет добиться показателей 5- и 10-летней выживаемости в диапазоне 47–82 и 28–53 % соответственно [12]. В свою очередь, пациентам с БХР или локальным рецидивом после РПЭ возможно проведение дистанционной ЛТ (ДЛТ) или брахитерапии (БТ), а у больных с местным рецидивом после ДЛТ иногда возможно выполнение спасительной низкомоментной или высокомоментной БТ. Однако проведение данных методов лечения может быть признано целесообразным и оправданным только в тех случаях, когда исключено системное прогрессирование и четко определена локализация рецидива.

В случаях БХР поэтапный мультимодальный подход к визуализации обеспечивает получение максимальной диагностической информации в отношении как локального рецидива, так и лимфогенного прогрессирования и/или отдаленного метастазирования. При подозрении на рецидив РПЖ для выявления системного прогрессирования методом выбора является

позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с радиомеченными лигандами к простатическому специфическому мембранному антигену (ПСМА) [6, 11, 13].

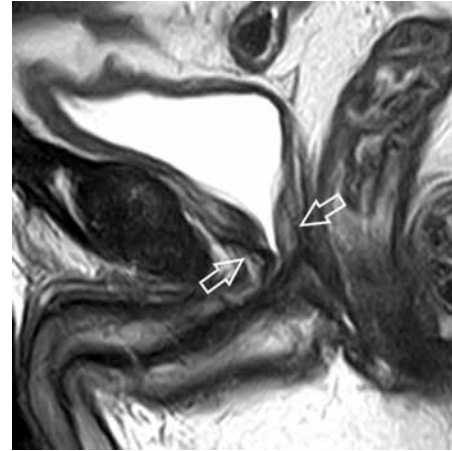
Для диагностики локального рецидива РПЖ неоспоримым преимуществом обладает мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) [5, 8, 13]. Однако, несмотря на доказанно высокую информативность мпМРТ в выявлении локальных рецидивов РПЖ, до настоящего времени отмечается существенная вариабельность подходов к ее проведению наряду с отсутствием систематизированных отчетов описания, требующих стандартизации.

В связи с этим экспертами Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), комитетом по визуализации Европейской ассоциации урологов (ESUI) и отдельными членами комитета PI-RADS были разработаны и предложены руководящие принципы для проведения и интерпретации результатов мпМРТ таза у больных РПЖ после РПЭ и ЛТ — prostate imaging recurrence reporting (PI-RR) [14]. Система PI-RR предлагает унифицированный подход к визуализации малого таза при динамическом наблюдении пациентов с РПЖ после ЛТ или РПЭ в целях своевременной диагностики локальных рецидивов. Принципы анализа изображений и оценочные категории PI-RR схожи с подходами, предложенными в системе PI-RADS, и построены на совокупности оценки нескольких магнитно-резонансных (МР) последовательностей, определяющей вероятность рецидива РПЖ.

#### **Особенности визуализации при магнитно-резонансной томографии таза у пациентов с раком предстательной железы после радикальной простатэктомии и лучевой терапии**

У пациентов после РПЭ МР-изображения должны полноценно покрывать зону уретровезикального анастомоза (УВА), включая шейку мочевого пузыря (формирующую пузырный отдел УВА) и мембранозный отдел мочеиспускательного канала (уретральный отдел УВА), окружающие его ткани, остаточные семенные пузырьки (при их наличии), мочевой пузырь, периуретральную клетчатку, прямую кишку и мышцы, поднимающие анус [15].

Магнитно-резонансная картина УВА может быть вариабельной и зависит от хирургической техники выполнения РПЭ. На сагиттальных МР-изображениях в большинстве случаев УВА имеет коническую форму (рис. 1). Выраженность фиброзирования стенок УВА и окружающей клетчатки также вариабельна. После аппаратного наложения швов при формировании УВА могут визуализироваться металлические скрепки, обуславливающие артефакты восприимчивости. Семявыносящие протоки и семенные пузырьки в большинстве случаев резецируются, однако в 20 % слу-

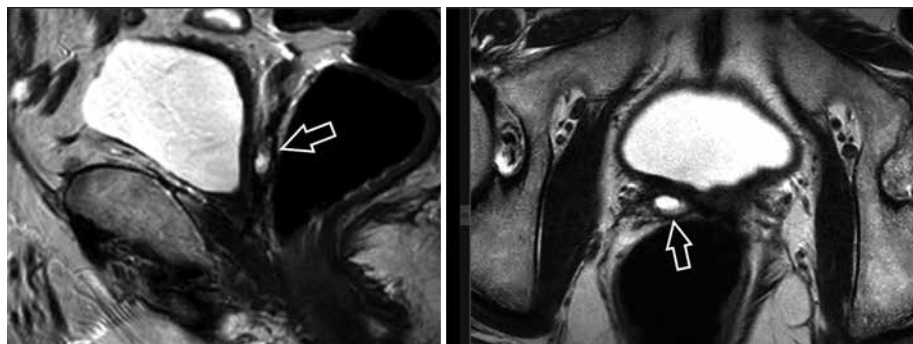


**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томограмма малого таза пациента после радикальной простатэктомии: T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции. Область уретровезикального анастомоза указана стрелками

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of a patient's pelvis after radical prostatectomy: T2-weighted image in the sagittal plane. Arrows indicate the area of the vesicourethral anastomosis

чаев могут сохраняться и визуализироваться в зоне их обычной локализации в виде трубчатых структур (рис. 2) [16]. После лимфаденэктомий у пациентов могут определяться лимфоцелы, расположенные, как правило, вдоль сосудистых структур, их размеры могут быть вариабельны, а МР-картина зависит от степени организации [16].

У пациентов, получивших ЛТ, поле обзора в краниокаудальном направлении должно включать основание мочевого пузыря и мочеполовую диафрагму — уровни, необходимые для адекватной оценки предстательной железы от базальных до апикальных отделов [17]. После проведения ЛТ МР-картина предстательной железы претерпевает изменения, которые характеризуются уменьшением ее размера относительно первоначального и изменением сигнальных характеристик. На T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) понижение интенсивности МР-сигнала обусловлено железистой атрофией и фиброзными изменениями [16]. Семенные пузырьки также уменьшаются в размерах [18]. Интенсивность сигнала на T2-ВИ от стенок мочевого пузыря и прямой кишки зависит от сроков проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) после ЛТ. После ЛТ могут отмечаться повышение интенсивности МР-сигнала и утолщение слизистых оболочек мочевого пузыря и прямой кишки за счет отека в зависимости от степени выраженности постлучевых реакций и сроков окончания лечения. У большинства пациентов после ЛТ отмечается жировая инволюция костного мозга на уровне боковых отделов крестца и крестцово-подвздошных сочленений и медиальных отделов подвздошных костей, входящих в поля облучения [19]. В ряде случаев на фоне постлучевых



**Рис. 2.** Магнитно-резонансные томограммы малого таза пациента после радикальной простатэктомии: T2-взвешенные изображения в сагиттальной и аксиальной проекциях. Стрелками указана остаточная ткань правых семенных пузырьков

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of a patient's pelvis after radical prostatectomy: T2-weighted images in sagittal and axial planes, respectively. Arrows indicate residual tissue of the right seminal vesicles

изменений могут встречаться остеопоротические переломы костей таза.

### Рекомендуемый протокол магнитно-резонансной томографии для диагностики локальных рецидивов рака предстательной железы с оценкой по PI-RR

Для подготовки пациентов и проведения МРТ с оценкой по системе PI-RR рекомендуются те же условия и протоколы МРТ, как описано в руководстве PI-RADS v.2.1 [20], за исключением дополнений, необходимых для адекватной визуализации УВА у пациентов после РПЭ, зон регионарного лимфооттока и костных структур таза. Протокол МРТ у пациентов после РПЭ помимо стандартных последовательностей, предусмотренных PI-RADS v.2.1, должен включать T2-ВИ в 3 ортогональных плоскостях (аксиальной, корональной и сагиттальной), включающих в зону интереса основные локализации рецидивов: УВА, остаточную ткань семенных пузырьков (при их наличии) и заднюю стенку мочевого пузыря. В целях получения информации о состоянии регионарных лимфатических узлов и костных структур таза в протокол исследования необходимо включить T1-ВИ с большим полем зрения и/или ДВИ (со значениями b 50/100 и 900/1000).

### Принципы оценки мультипараметрической магнитно-резонансной томографии по системе PI-RR

Оценка вероятности местного рецидива РПЖ при мпМРТ по системе PI-RR применима исключительно к послеоперационному (после РПЭ) ложу предстательной железы и предстательной железе после ЛТ. Для определения степени вероятности локального рецидива используется 5-балльная шкала (табл. 1), где категории 1 и 2 присваиваются поражениям с очень низкой и низкой вероятностью рецидива, категории 4 и 5 соответствуют высокой и очень высокой вероятности рецидива, категория 3 не позволяет исключить наличие рецидива, но изменения носят неопределенный характер.

**Таблица 1.** Оценочные категории PI-RR

**Table 1.** PI-RR scoring categories

| Оценочная категория<br>PI-RR<br>PI-RR scoring category | Определение рисков локального рецидива<br>рака предстательной железы<br>Risk of local prostate cancer recurrence |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                      | Очень низкий риск<br>Very low                                                                                    |
| 2                                                      | Низкий риск<br>Low                                                                                               |
| 3                                                      | Подозрение<br>Uncertain                                                                                          |
| 4                                                      | Высокий риск<br>High                                                                                             |
| 5                                                      | Очень высокий риск<br>Very high                                                                                  |

Оценка изменений при диагностике локальных рецидивов основана на анализе анатомических и функциональных критериев. К анатомическим критериям относятся размер, расположение и форма выявленных изменений. Функциональные критерии основаны на клеточной плотности и васкуляризации ткани, оцениваемых по данным ДВИ и динамического контрастного усиления (ДКУ) соответственно.

### Диагностика локального рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения РПЖ и может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного лечения заболевания. По способу подведения ионизирующего излучения к опухоли ЛТ может быть дистанционной, контактной

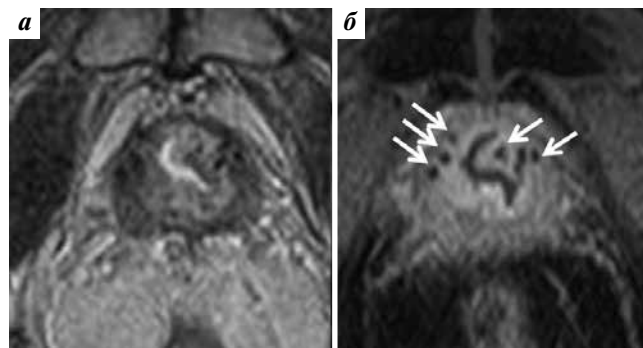
и сочетанной. ДЛТ на сегодняшний день является наиболее распространенным способом лечения РПЖ и может проводиться как по стандартной программе, так и с модуляцией интенсивности. Внутритканевая ЛТ, или БТ, заключается во введении (имплантации) радиоактивных источников непосредственно в ткань предстательной железы. При РПЖ применяют как низкомощностную (источник излучения постоянно находится в тканях), так и высокомощностную (источник излучения временно находится в тканях) БТ. В настоящее время БТ у пациентов группы низкого и промежуточного риска наравне с РПЭ и ДЛТ является эффективным методом лечения РПЖ [21].

### **T2-взвешенные изображения после лучевой терапии**

Физическое воздействие на ткань предстательной железы при ЛТ приводит к реактивному воспалению, следствием которого являются железистая атрофия и фиброз. Постлучевые изменения на T2-ВИ характеризуются нарушением дифференцировки зональной анатомии предстательной железы и менее выраженными различиями в сигнальных характеристиках между опухолью и неизменной тканью, что может обуславливать трудности диагностики рецидивов [17, 22]. Локальный рецидив после ЛТ наиболее часто выявляется в месте исходной локализации первичной опухоли, однако в 4–9 % случаев может развиваться в других отделах предстательной железы [23, 24]. С учетом того что рецидивы РПЖ после ЛТ чаще всего локализируются в месте первичной опухоли [24], для объективизации данных важно иметь возможность сравнить картину с данными МРТ, выполненной до начала лечения.

После низкомощностной БТ радиоактивные источники визуализируются в виде небольших эллипсоидных участков выпадающего сигнала, определяющихся интрапаренхиматозно на всех уровнях предстательной железы (рис. 3). При низкомощностной БТ терапевтический эффект сопровождается уменьшением размера предстательной железы за счет атрофии тканей, что может приводить к смещению источников и, как следствие, к ухудшению дозового покрытия. В связи с этим ткани предстательной железы в зонах неадекватного распределения источников следует более тщательно анализировать на предмет рецидива [25]. В случаях высокомощностной БТ источники извлекаются, поэтому МР-картина не отличается от изменений, встречающихся при ДЛТ.

В большинстве случаев локальный рецидив после дистанционной ЛТ проявляется в виде масс сниженного МР-сигнала на T2-ВИ, в сравнении с сигналом от окружающих тканей, и может сопровождаться деформацией контура (в виде выпячивания). Это происходит из-за роста опухоли на фоне атрофических



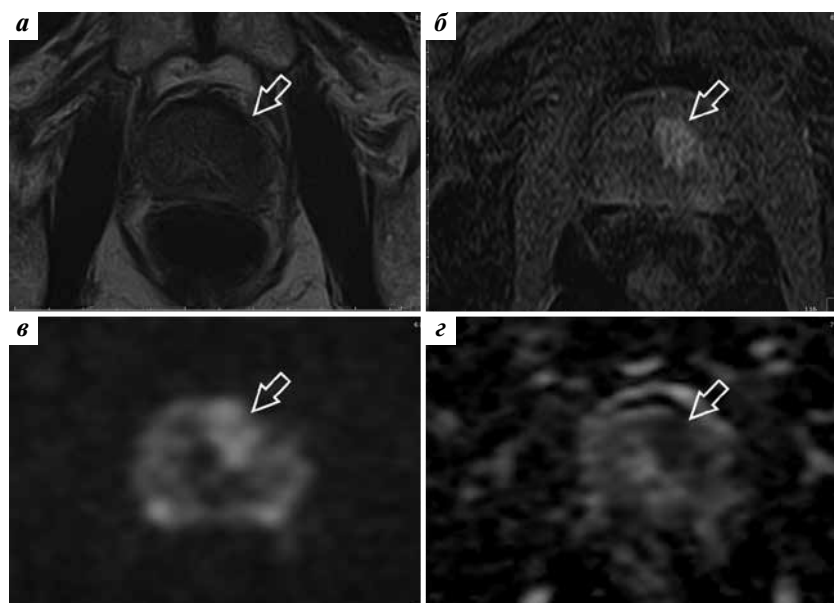
**Рис. 3.** Магнитно-резонансные томограммы малого таза пациента после низкомощностной брахитерапии в аксиальной проекции: а — T2-взвешенное изображение; б — постконтрастное T1-взвешенное изображение. Стрелками указаны артефакты от радиоактивных источников, имплантированных в ткань предстательной железы  
**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging of a patient's pelvis after low dose rate brachytherapy in the axial plane: а — T2-weighted image; б — post-contrast T1-weighted image. Arrows indicate artifacts from radioactive seeds implanted in the prostate

тканей предстательной железы [26]. Однако фокальное снижение интенсивности сигнала на T2-ВИ не всегда является достоверным признаком рецидива [27].

Таким образом, T2-ВИ, обладая высокой тканевой визуализацией, позволяют подробно оценить анатомо-морфологическую картину, но имеют ограниченную ценность в оценке локального рецидива [28].

### **Диффузионно-взвешенные изображения после лучевой терапии**

На ДВИ сигнальные характеристики в зоне рецидива РПЖ после ЛТ идентичны первичной опухоли. Локальный рецидив после ЛТ определяется как очаг гиперинтенсивного сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора, соответствующий области низкого сигнала на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Очаг на ДВИ может соответствовать или не соответствовать гипоинтенсивному очагу на T2-ВИ (рис. 4). У пациентов после низкомощностной БТ ДВИ имеет низкую информативность в выявлении локального рецидива за счет артефактов восприимчивости от радиоактивных источников [29]. После низкомощностной БТ наиболее информативной методикой МРТ в диагностике локальных рецидивов является ДКУ [13]. После высокомощностной БТ артефакты восприимчивости не возникают, поскольку источники извлекаются. Воспалительная инфильтрация в ранние сроки после ЛТ обуславливает высокие значения ИКД, характерные для доброкачественных изменений. В целях нивелирования ложноотрицательных результатов оценка ДВИ целесообразна не ранее чем через 6 нед после окончания ЛТ [30].



**Рис. 4.** Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы пациента с биохимическим рецидивом после дистанционной лучевой терапии в аксиальной проекции: а — T2-взвешенное изображение; б — динамическое контрастное усиление; в — диффузионно-взвешенное изображение; г — измеряемый коэффициент диффузии. Стрелками указан очаг рецидива в транзитной зоне левой доли предстательной железы  
**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging of the prostate of a patient with biochemical recurrence after external beam radiation therapy in the axial plane: а — T2-weighted image; б — dynamic contrast-enhanced imaging; в — diffusion weight imaging; г — apparent diffusion coefficient. Arrows indicate the recurrence site in the transition zone of the left prostatic lobe

#### Динамическое контрастное усиление после лучевой терапии

Постлучевой железистый фиброз характеризуется более низкой клеточной плотностью и васкуляризацией по сравнению с нормальной железистой тканью до лечения. В свою очередь, рецидивные опухоли обладают патологически повышенной проницаемостью стенок сосудов [31], поэтому рецидив на фоне железистого фиброза определяется как очаг фокального раннего накопления контраста по сравнению с незначительным медленным контрастным усилением или его отсутствием в окружающей паренхиме [32]. Оценка ДКУ в первые 3 мес после завершения ЛТ нецеле-

сообразна и может приводить к ошибкам интерпретации, повышая количество ложноположительных случаев, обусловленных сложностями дифференциальной диагностики между воспалением, индуцированным ЛТ, и опухолью [29, 33].

#### Принципы оценки рисков по системе PI-RR после лучевой терапии

Для определения вероятности риска рецидива РПЖ у пациентов после ЛТ по системе PI-RR для T2-ВИ, ДВИ и ДКУ разработана 5-балльная оценочная шкала, представленная в табл. 2–4. Оценка вероятности локального рецидива осуществляется в основном по дан-

**Таблица 2.** Оценочные категории PI-RR для T2-взвешенного изображения у пациентов после лучевой терапии

**Table 2.** PI-RR scoring categories for T2-weighted images in post-radiation therapy patients

| Оценочная категория<br>PI-RR<br>PI-RR scoring category | T2-взвешенное изображение<br>T2-weighted image                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                      | Отсутствие изменений интенсивности сигнала в сравнении с окружающей паренхимой<br>No abnormal signal intensity compared to the background                                                                                                                                       |
| 2                                                      | Линейные, клиновидные участки или диффузные изменения с умеренным снижением сигнала, или остаточные узлы доброкачественной гиперплазии предстательной железы<br>Linear, wedge-shaped, or diffuse moderate hypointensity or residual benign prostatic hyperplasia nodules        |
| 3                                                      | Очаг или диффузно-узловые изменения с незначительным снижением сигнала не в проекции первичной опухоли; очаги, не подходящие под категории 2, 4 или 5<br>Focal or mass-like mild hypointensity not at the primary tumor site; includes others that do not qualify as 2, 4, or 5 |

Окончание табл. 2  
End of table 2

| Оценочная категория PI-RR<br>PI-RR scoring category | T2-взвешенное изображение<br>T2-weighted image                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4                                                   | Очаг или диффузно-узловые изменения с умеренным снижением сигнала не в проекции первичной опухоли; локализация первичной опухоли неизвестна<br>Focal or mass-like moderate hypointensity not at the same site as the primary tumor, or location of primary tumor not known |
| 5                                                   | Очаг или диффузно-узловые изменения с выраженным снижением сигнала в месте первичной опухоли<br>Focal or mass-like marked hypointensity at the same site as the primary tumor                                                                                              |

Таблица 3. Оценочные категории PI-RR для ДВИ у пациентов после лучевой терапии

Table 3. PI-RR scoring categories for DWI in post-radiation therapy patients

| Оценочная категория PI-RR<br>PI-RR scoring category | ДВИ<br>DWI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                   | Отсутствие патологического изменения интенсивности сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора и картах ИКД<br>Absence of pathological signal intensity changes on DWI with high b-value and ADC map                                                                                                                                                                                            |
| 2                                                   | Диффузное умеренное повышение сигнала на DWI с высоким значением b-фактора и/или диффузное умеренное снижение сигнала на картах ИКД<br>Diffuse moderate hyperintensity on high b-value DWI and/or diffuse moderate hypointensity on the ADC map                                                                                                                                                  |
| 3                                                   | Очаг выраженного повышения сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора ИЛИ выраженного снижения сигнала на картах ИКД<br>Focal marked hyperintensity on high b-value DWI OR focal marked hypointensity on the ADC map                                                                                                                                                                           |
| 4                                                   | Очаг выраженного повышения сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора в сочетании с выраженным снижением сигнала на картах ИКД, но не в проекции первичной опухоли, либо локализация первичной опухоли неизвестна<br>Focal marked hyperintensity on high b-value DWI and marked hypointensity on the ADC map not at the same site as the primary tumor, or site of the primary tumor not known |
| 5                                                   | Очаг выраженного повышения сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора в сочетании с выраженным снижением сигнала на картах ИКД в проекции первичной опухоли<br>Focal marked hyperintensity on high b-value DWI and marked hypointensity on the ADC map at the same site as the primary tumor                                                                                                   |

**Примечание.** ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение; ИКД – измеряемый коэффициент диффузии.

**Note.** DWI – diffusion weight imaging; ADC – apparent diffusion coefficient.

ным ДВИ и ДКУ [5, 34–36]. T2-ВИ не принимаются во внимание при определении итоговой категории PI-RR. Однако T2-ВИ могут быть полезны для сравнения динамики до и после ЛТ и в тех случаях, когда есть несоответствие в отношении локализации изменений, выявленных на ДВИ и ДКУ. Также T2-ВИ могут помочь в интерпретации МРТ при оценке узлов гиперплазии. Вероятность рецидива РПЖ считается высокой, если при ДКУ выявляется очаг раннего интенсивного нако-

пления контраста, а на ДВИ очаг демонстрирует значимое ограничение диффузии (высокоинтенсивный сигнал на ДВИ с высоким значением b-фактора, при параллельно низком сигнале на картах ИКД). Итоговая категория PI-RR определяется последовательностью с наибольшим баллом, как показано в табл. 5 и на рис. 5. При совпадении локализации очагов, выявленных по данным ДВИ и ДКУ, которым присвоен балл >4, итоговая категория PI-RR соответствует 5.

Таблица 4. Оценочные категории PI-RR для динамического контрастного усиления у пациентов после лучевой терапии  
Table 4. PI-RR scoring categories for dynamic contrast-enhanced imaging in post-radiation therapy patients

| Оценочная категория PI-RR<br>PI-RR scoring category | Динамическое контрастное усиление<br>Dynamic contrast-enhanced imaging                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                   | Накопление контраста отсутствует<br>No enhancement                                                                                                                                                                                                      |
| 2                                                   | Диффузное или гетерогенное накопление контраста<br>Diffuse or heterogeneous enhancement                                                                                                                                                                 |
| 3                                                   | Очаг или диффузно-узловые изменения с поздним контрастированием<br>Focal or mass-like late enhancement                                                                                                                                                  |
| 4                                                   | Очаг или диффузно-узловые изменения с ранним контрастированием не в проекции первичной опухоли либо локализация первичной опухоли неизвестна<br>Focal or mass-like early enhancement not on the same side as the primary tumor, or tumor side not known |
| 5                                                   | Очаг или диффузно-узловые изменения с ранним контрастированием в проекции первичной опухоли<br>Focal or mass-like early enhancement on the same side as the primary tumor                                                                               |

Таблица 5. Принципы оценки итоговой категории PI-RR после лучевой терапии  
Table 5. Principles for the overall PI-RR category assessment after radiation therapy

| Диффузионно-взвешенное изображение<br>Diffusion weight imaging | Динамическое контрастное усиление<br>Dynamic contrast-enhanced imaging | Итоговая<br>Overall | Диффузионно-взвешенное изображение<br>Diffusion weight imaging | Динамическое контрастное усиление<br>Dynamic contrast-enhanced imaging |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1–2                                                            | 1–2                                                                    | 1–2                 | 1–2                                                            | 1–2                                                                    |
| 3                                                              | <3                                                                     | 3                   | <3                                                             | 3                                                                      |
| 4                                                              | <4                                                                     | 4                   | <4                                                             | 4                                                                      |
| 5                                                              | <5                                                                     | 5                   | <5                                                             | 5                                                                      |

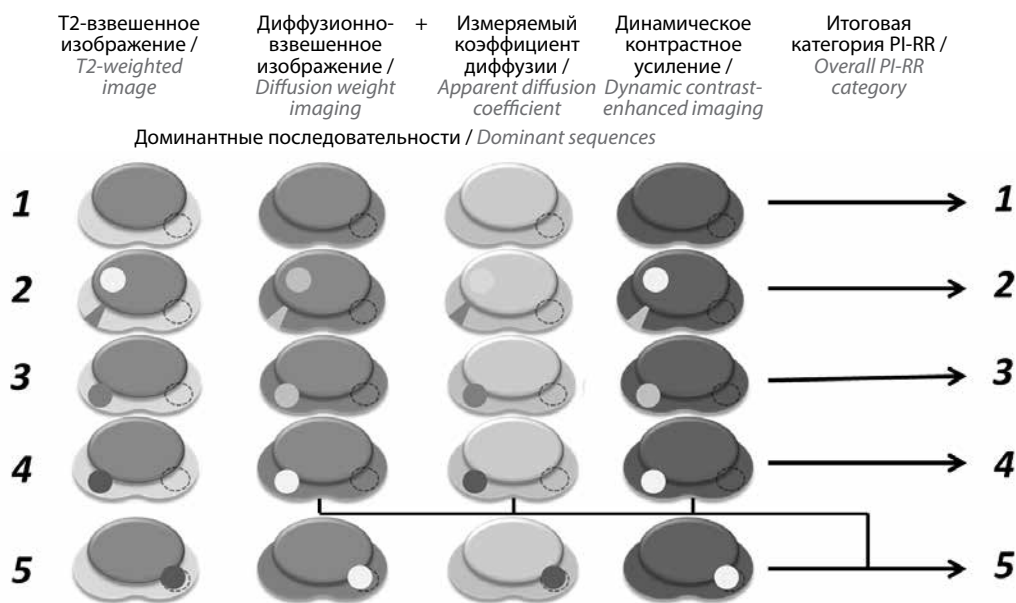


Рис. 5. Схема определения итоговой категории PI-RR у пациентов после лучевой терапии. Пунктирной линией обозначена локализация первичной опухоли  
Fig. 5. Diagram for determination of the overall PI-RR category among patients after radiation therapy. Dotted line indicates the location of the primary tumor

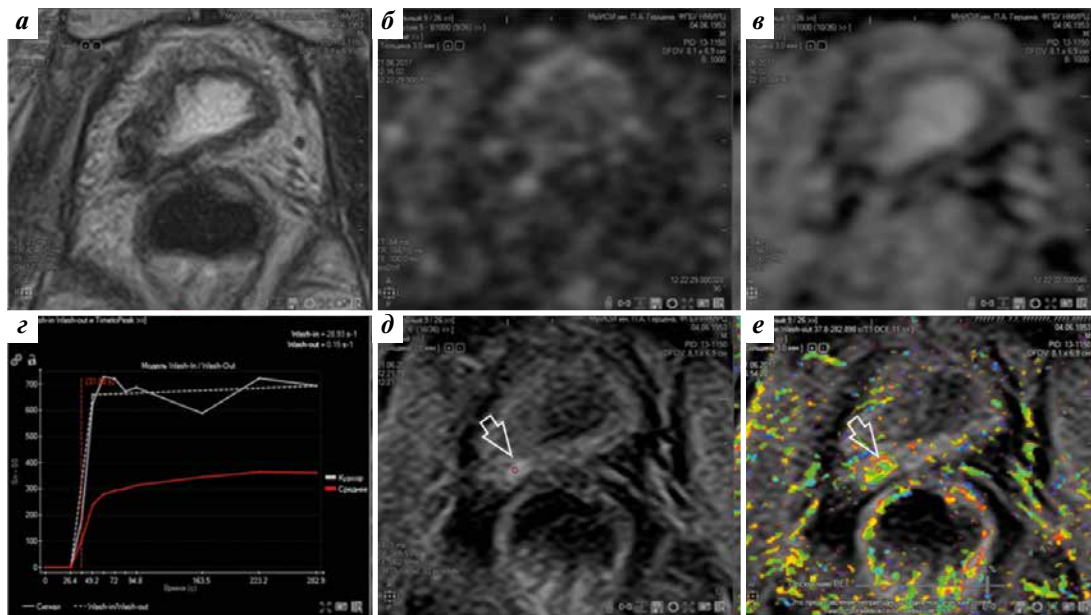
### Диагностика локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Интерпретацию мпМРТ желательно выполнять в соответствии с информацией об объеме выполненного хирургического лечения и послеоперационным гистологическим заключением. Информация о положительных краях резекции может быть полезной при определении вероятности и локализации рецидива. После РПЭ локальный рецидив обычно определяется в пределах хирургического ложа. Наиболее частой локализацией местных рецидивов РПЖ после РПЭ являются область УВА, включая зону вокруг шейки мочевого пузыря или мембранозного отдела уретры, пузырно-прямокишечное пространство и остаточная ткань семенных пузырьков (рис. 6) [37]. Другими локализациями рецидива могут являться передний и латеральный края удаленной предстательной железы (например, позадилонная клетчатка и клетчатка прилежащая к мышцам, поднимающим анус) [3, 38]. Локализация рецидива должна быть описана с учетом условного циферблата, за центр которого принимается УВА.

### T2-взвешенные изображения после радикальной простатэктомии

В большинстве случаев на T2-ВИ очаг рецидива после РПЭ отличается от зон фиброза и послеоперационного воспаления. Локальный рецидив может проявляться в виде асимметричного перианастомотического утолщения мягких тканей с интенсивностью МР-сигнала, варьирующей в интервале от мышц таза до окружающей жировой ткани [39]. Локальный рецидив также может возникать в ложе семенных пузырьков. По данным ряда авторов, примерно в 20 % случаев наблюдаются остаточные семенные пузырьки, которые могут обуславливать повышенный уровень ПСА после РПЭ [16]. Поэтому во избежание гипердиагностики важным условием является ознакомление с протоколом объема операции в целях подтверждения того, что семенные пузырьки были резецированы в полном объеме.

В свою очередь, утолщение тканей в области УВА и ложа семенных пузырьков может быть обусловлено фиброзом, для которого характерен более низкий МР-сигнал по сравнению с рецидивной опухолью [29].



**Рис. 6.** Магнитно-резонансные томограммы таза пациента с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии в аксиальной проекции: а — T2-взвешенное изображение; б — диффузионно-взвешенное изображение; в — измеряемый коэффициент диффузии; г — динамические кривые в очаге фокального накопления контраста; д, е — динамическое контрастное усиление. Стрелками указан очаг рецидива в задней стенке мочевого пузыря справа (выше уровня уретровезикального анастомоза), выявленного при динамическом контрастном усилении, четко не определяемого на T2-взвешенном изображении и диффузионно-взвешенном изображении

**Fig. 6.** Magnetic resonance imaging of the pelvis of a patient with biochemical recurrence after radical prostatectomy in the axial plane: a — T2-weighted image; б — diffusion weight imaging; в — apparent diffusion coefficient; г — dynamic curves within contrast-enhanced focus; д, е — dynamic contrast-enhanced imaging. Arrows indicate the focus of recurrence in the posterior wall of the bladder on the right (above the level of vesicourethral anastomosis), which was detected during dynamic contrast-enhanced imaging and poorly defined on T2-weighted images and diffusion weight images

### Диффузионно-взвешенные изображения после радикальной простатэктомии

Диффузионно-взвешенное изображение в выявлении локального рецидива после РПЭ обладает высокой точностью, особенно в сочетании с другими последовательностями [39]. Однако диагностическая информативность ДВИ может снижаться из-за артефактов восприимчивости, обусловленных хирургическими скрепками, наложенными при формировании УВА. После РПЭ для рецидивных опухолей на ДВИ с высоким значением b-фактора характерен сигнал высокой интенсивности (как при первичных опухолях) с параллельным снижением сигнала на параметрических картах ИКД. ДВИ является хорошим инструментом для дифференциальной диагностики рецидивной опухоли с участками послеоперационного воспаления и грануляционной ткани, для которых не характерно существенное ограничение диффузии, хотя может отмечаться повышенное накопление контраста при ДКУ, схожее с контрастированием опухолевой ткани [40].

### Динамическое контрастное усиление после радикальной простатэктомии

Динамическое контрастное усиление играет ключевую роль в диагностике локального рецидива после РПЭ. Данный метод обладает высокой чувствительностью в выявлении рецидивной опухоли [41–43]. Даже очаги малых размеров, которые не могут быть запо-

дозрены на Т2-ВИ, хорошо визуализируются при ДКУ за счет характерного раннего интенсивного контрастирования [5]. В отличие от послеоперационных изменений, для рецидивов характерно интенсивное накопление в раннюю фазу с последующим более быстрым вымыванием контраста [44]. Кинетика контрастирования при рецидивах РПЖ схожа с таковой при первичных опухолях и характеризуется быстрым усилением в раннюю фазу с различными моделями вымывания. В зоне послеоперационных изменений накопление контраста может отсутствовать либо происходит медленное усиление, как это ожидается для фиброзной или грануляционной ткани. В целях нивелирования ложноположительных случаев при оценке вероятности локальных рецидивов после РПЭ в постоперационном периоде мпМРТ следует проводить не ранее чем через 3 мес после операции.

### Принципы оценки рисков локального рецидива по системе PI-RR после радикальной простатэктомии

Для оценки вероятности локального рецидива после РПЭ стандартно анализируются все последовательности (табл. 6–8), однако в формировании итоговой категории учитываются только ДВИ и ДКУ. При этом доминантной последовательностью в определении итоговой категории PI-RR у пациентов после РПЭ является ДКУ. ДВИ имеет значение в тех случаях, когда по данным ДКУ изменениям было присвоено 2 или 3 балла. В тех

Таблица 6. Оценочные категории PI-RR для T2-взвешенного изображения у пациентов после радикальной простатэктомии

Table 6. PI-RR scoring categories for T2-weighted images in post-radical prostatectomy patients

| Оценочная категория PI-RR<br>PI-RR scoring category | T2-взвешенное изображение<br>T2-weighted image                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                   | Неизмененные гипоинтенсивные уретровезикальный анастомоз и ложе семенных пузырьков<br>Normal hypointense vesicourethral anastomosis and seminal vesicles bed remnant                                                                                                                                                                                                                            |
| 2                                                   | Диффузное утолщение уретровезикального анастомоза и/или остаточных семенных пузырьков и/или грубая рубцовая ткань в ложе семенных пузырьков<br>Diffuse thickening of the vesicourethral anastomosis and/or thick-walled seminal vesicle remnants and/or coarse scar tissue within the seminal vesicle beds                                                                                      |
| 3                                                   | Симметричное очаговое или диффузно-узловое снижение магнитно-резонансного сигнала в области уретровезикального анастомоза или ложа семенных пузырьков<br>Symmetric focal or mass-like signal intensity in the perianastomotic area or seminal vesicles bed                                                                                                                                      |
| 4                                                   | Асимметричный очаг или диффузно-узловая зона изо-/гиперинтенсивного сигнала в области уретровезикального анастомоза или ложа семенных пузырьков не на стороне первичной опухоли; сторона первичной опухоли неизвестна<br>Asymmetric focal or mass-like iso/hyperintensity in the perianastomotic area or seminal vesicle bed not on the same side as the primary tumor, or tumor side not known |
| 5                                                   | Асимметричный очаг или диффузно-узловая зона изо-/гиперинтенсивного сигнала в области уретровезикального анастомоза или ложа семенных пузырьков на стороне первичной опухоли<br>Asymmetric focal or mass-like iso/hyperintensity in the perianastomotic area or seminal vesicles bed on the same side as the primary tumor                                                                      |

Таблица 7. Оценочные категории PI-RR для ДВИ у пациентов после радикальной простатэктомии

Table 7. PI-RR scoring categories for DWI in post-radical prostatectomy patients

| Оценочная категория<br>PI-RR<br>PI-RR scoring category | ДВИ<br>DWI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                      | Отсутствие патологического изменения интенсивности сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора и картах ИКД<br>Absence of pathological signal intensity changes on DWI with high b-value and ADC map                                                                                                                                                                                            |
| 2                                                      | Диффузное умеренное повышение сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора и/или диффузное умеренное снижение сигнала на картах ИКД<br>Diffuse moderate hyperintensity on high b-value DWI and/or diffuse moderate hypointensity on the ADC map                                                                                                                                                  |
| 3                                                      | Очаг выраженного повышения сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора ИЛИ выраженного снижения сигнала на картах ИКД<br>Focal marked hyperintensity on high b-value DWI OR focal marked hypointensity on the ADC map                                                                                                                                                                           |
| 4                                                      | Очаг выраженного повышения сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора в сочетании с выраженным снижением сигнала на картах ИКД, но не в проекции первичной опухоли, либо локализация первичной опухоли неизвестна<br>Focal marked hyperintensity on high b-value DWI and marked hypointensity on the ADC map not at the same site as the primary tumor, or site of the primary tumor not known |
| 5                                                      | Очаг выраженного повышения сигнала на ДВИ с высоким значением b-фактора в сочетании с выраженным снижением сигнала на картах ИКД в проекции первичной опухоли<br>Focal marked hyperintensity on high b-value DWI and marked hypointensity on the ADC map at the same site as the primary tumor                                                                                                   |

**Примечание.** ДВИ — диффузионно-взвешенное изображение; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии.

Note. DWI — diffusion weight imaging; ADC — apparent diffusion coefficient.

Таблица 8. Оценочные категории PI-RR для динамического контрастного усиления у пациентов после радикальной простатэктомии

Table 8. PI-RR scoring categories for dynamic contrast-enhanced imaging in post-radical prostatectomy patients

| Оценочная категория<br>PI-RR<br>PI-RR scoring category | Динамическое контрастное усиление<br>Dynamic contrast-enhanced imaging                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                      | Накопление контраста отсутствует<br>No enhancement                                                                                                                                                                                                      |
| 2                                                      | Диффузное или гетерогенное накопление контраста<br>Diffuse or heterogeneous enhancement                                                                                                                                                                 |
| 3                                                      | Очаг или диффузно-узловые изменения с поздним контрастированием<br>Focal or mass-like late enhancement                                                                                                                                                  |
| 4                                                      | Очаг или диффузно-узловые изменения с ранним контрастированием не в проекции первичной опухоли либо локализация первичной опухоли неизвестна<br>Focal or mass-like early enhancement not on the same side as the primary tumor, or tumor side not known |
| 5                                                      | Очаг или диффузно-узловые изменения с ранним контрастированием в проекции первичной опухоли<br>Focal or mass-like early enhancement on the same side as the primary tumor                                                                               |

случаях, когда при ДКУ выставлены 2 или 3 балла, а по данным ДВИ изменениям присвоен балл >4, происходит повышение итоговой категории PI-RR с 2 до 3 и с 3 до 4 (табл. 9). В свою очередь, Т2-ВИ не-

обходимы для детализации анатомической информации, особенно в тех случаях, когда есть расхождения между ДКУ и ДВИ, однако не используются при выборе итоговой категории при оценке PI-RR.

Таблица 9. Принципы оценки итоговой категории PI-RR после радикальной простатэктомии  
 Table 9. Principles for the overall PI-RR category assessment after radical prostatectomy

| Динамическое контрастное усиление<br>Dynamic contrast-enhanced imaging | Диффузионно-взвешенное изображение<br>Diffusion weight imaging | Итоговая<br>Overall |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1                                                                      | Любая<br>Any                                                   | 1                   |
| 2                                                                      | 1–3                                                            | 2                   |
|                                                                        | >4                                                             | 3                   |
| 3                                                                      | 1–3                                                            | 3                   |
|                                                                        | >4                                                             | 4                   |
| 4                                                                      | Любая<br>Any                                                   | 4                   |
| 5                                                                      | Любая<br>Any                                                   | 5                   |

#### Клинические предпосылки и руководства к использованию системы оценки PI-RR

Унифицированная система PI-RR разработана в качестве инструмента для проведения и интерпретации мпМРТ у пациентов после лечения РПЖ в объеме РПЭ и ЛТ. PI-RR позволяет оптимизировать взаимодействие между рентгенологами и клиницистами и представляет собой 5-балльную оценочную шкалу для прогнозирования вероятности местного рецидива РПЖ. Однако изолированное использование PI-RR без принятия во внимание общепринятых клинико-патологических факторов риска прогрессирования РПЖ является нецелесообразным и недопустимым.

Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), при БХР или персистенции уровня ПСА после РПЭ и ЛТ методом выбора для диагностики прогрессирования РПЖ является ПЭТ/КТ. Пациентам после РПЭ при уровне ПСА >0,2 нг/мл для исключения отдаленных и регионарных метастазов рекомендуется проведение ПЭТ/КТ с лигандами к ПСМА, альтернативой может быть ПЭТ/КТ с радио меченным флуцикловином или холином, назначение которых целесообразно при уровне ПСА >1,0 нг/мл [45–47]. ПЭТ/КТ с лигандами к ПСМА является высокоинформативным методом определения локализации БХР, однако имеет ряд ограничений, связанных с визуализацией зоны местного рецидива, неспецифическим накоплением радиофармацевтического препарата, ПСМА-негативным характером РПЖ и др. При сомнительных результатах ПЭТ/КТ с лигандами к ПСМА мпМРТ имеет дополнительную диагностическую ценность при подозрении на локальный рецидив [48–50]. У пациентов с БХР после радикального лечения РПЖ низкого риска (согласно группам риска

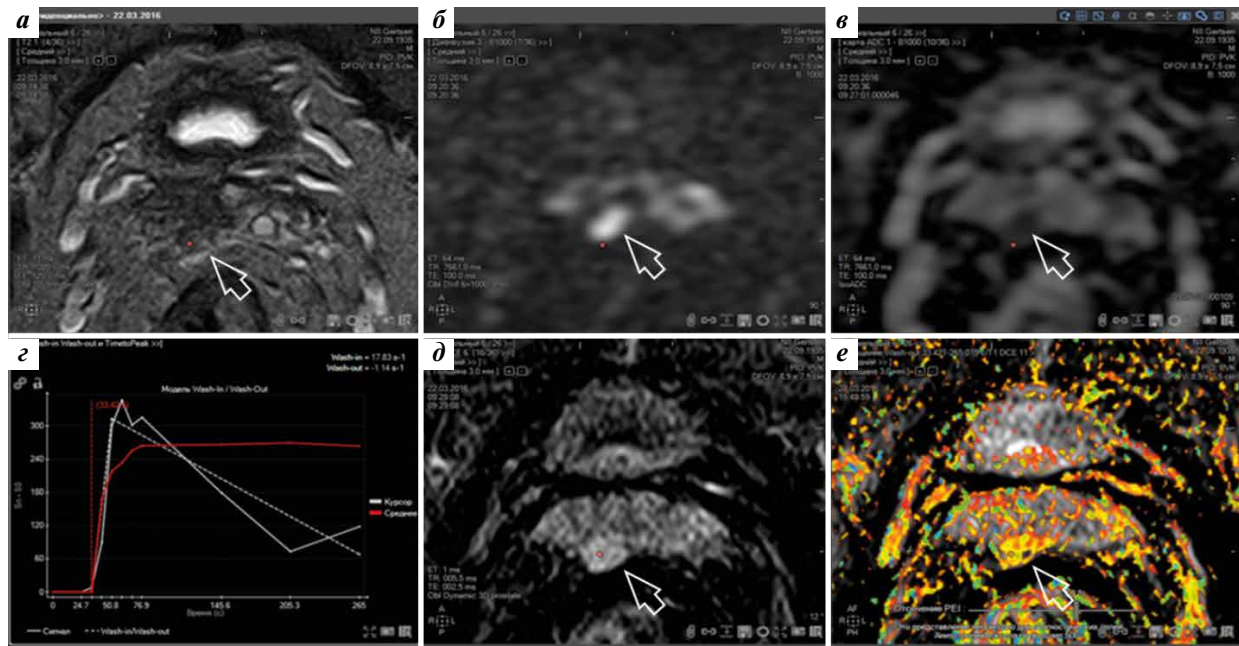
EAU) мпМРТ следует проводить до ПЭТ/КТ, поскольку в данной группе пациентов риск локального рецидива выше, чем метастатическое прогрессирование [10, 51].

Мультипараметрическая МРТ позволяет выявить локализацию рецидивной опухоли после РПЭ и ЛТ, что необходимо как для планирования биопсии, так и для проведения фокальной спасительной терапии [20]. У пациентов с БХР, когда по данным мпМРТ установлена низкая либо очень низкая вероятность рецидива (PI-RR 1 и 2), для исключения отдаленных и регионарных метастазов в качестве дополнения рекомендуется ПЭТ/КТ с ПСМА. Пациентам с БХР или персистенцией уровня ПСА после РПЭ в случае установленной категории PI-RR 3 необходима ПЭТ/КТ в качестве уточняющей диагностики, особенно если уровень ПСА превышает 1,0 нг/мл [13].

Высокий и очень высокий риск локального рецидива по системе PI-RR после РПЭ обычно не требует гистологических доказательств [14]. У пациентов после РПЭ в случае установленных категорий PI-RR 4–5 спасительная ЛТ может быть назначена без верификации изменений, выявленных при мпМРТ.

Итоговые категории PI-RR 3–5 после ЛТ указывают на необходимость выполнения биопсии перед фокальной спасительной терапией.

По результатам опубликованных исследований система PI-RR имеет высокие показатели диагностической эффективности в выявлении локального рецидива у пациентов, получивших хирургическое лечение РПЖ в объеме РПЭ либо ЛТ. Общая точность мпМРТ в диагностике локальных рецидивов с использованием PI-RR у пациентов после РПЭ и ЛТ варьировала в диапазоне 75–85 и 77–88 % соответственно [52, 53].



**Рис. 7.** Магнитно-резонансные томограммы предстательной железы пациента с биохимическим рецидивом после брахитерапии в аксиальной проекции: а — T2-взвешенное изображение; б — диффузионно-взвешенное изображение; в — измеряемый коэффициент диффузии; г — динамические кривые в очаге фокального накопления контраста; д, е — динамическое контрастное усиление. Стрелками указан очаг рецидива в правых семенных пузырьках  
**Fig. 7.** Magnetic resonance imaging of the prostate of a patient with biochemical recurrence after brachytherapy in the axial plane: а — T2-weighted image; б — diffusion weight imaging; в — apparent diffusion coefficient; г — dynamic curves within contrast-enhanced focus; д, е — dynamic contrast-enhanced imaging. Arrows indicate the focus of recurrence in the right seminal vesicles

Унифицированная система PI-RR, являясь надежным инструментом для проведения и интерпретации результатов МРТ после РПЭ и ЛТ, может стать ключом к коммуникации между рентгенологами, радиологами, онкоурологами и радиотерапевтами, осуществляющими выбор тактики ведения пациентов с БХР. Четкое представление о вероятности локального рецидива РПЖ позволит осуществлять индивидуальное планирование радикального лечения 2-й линии, тем самым повысить показатели специфической выживаемости пациентов с реализовавшимся БХР.

### Ограничения

Следует отметить, что категории оценки PI-RR основаны на консенсусе экспертов, поэтому воспроизводимость в отдельных категориях PI-RR и фактические показатели информативности с использованием данной унифицированной системы до настоящего времени неизвестны. Значимым ограничением системы PI-RR является то, что критерии оценки разработаны исключительно для предстательной железы после ЛТ и ложе предстательной железы после РПЭ. Однако у пациентов после ЛТ рецидив не всегда реализуется интрапростати-

чески, встречаются случаи локального рецидивирования в области семенных пузырьков (рис. 7), для которых в настоящее время оценка не предусмотрена.

Поскольку система PI-RR предусматривает исключительно оценку ложа предстательной железы после РПЭ и предстательную железу после ЛТ, для комплексной оценки БХР рекомендуется использовать дополнительные методы визуализации в целях исключения лимфогенного прогрессирования или отдаленного метастазирования в соответствии с группами клинического риска. Также оценочная система PI-RR не предусмотрена для применения в случаях прогрессирования заболевания после фокальной терапии РПЖ.

Следует отметить, что оценка воспроизводимости результатов среди рентгенологов, использующих систему PI-RR, должна осуществляться неразрывно с учетом клинических данных, включая изучение динамики ПСА. Учитывая, что PI-RR основана на консенсусе экспертов, данная система не может быть рекомендована к применению в рутинной практике и требует проверки диагностической ценности с изучением корреляции с другими методами визуализации и результатами биопсий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина 2020;23(3):149–55. DOI: 10.17116/profmed202023031149  
 Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine 2020;23(3):149–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031149
2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):607–26. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626  
 Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on treatment of prostate cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2022;12(3s2):607–26. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626
3. Kim M., Hwang S., Ahn H. et al. Diagnostic yield of multiparametric MRI for local recurrence at biochemical recurrence after radical prostatectomy. Prostate Int 2022;10(3):135–41. DOI: 10.1016/j.prmil.2022.05.001
4. Петровский Н.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. и др. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Урология 2017;(4):85–90. DOI: 10.18565/urol.2017.4.85-90  
 Petrovsky N.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Urology 2017;(4):85–90. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.4.85-90
5. De Visschere P.J.L., Standaert C., Fütterer J.J. et al. A systematic review on the role of imaging in early recurrent prostate cancer. Eur Urol Oncol 2019;2(1):47–76. DOI: 10.1016/j.euo.2018.09.010
6. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология 2021;23(2):211–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959  
 Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Matveev V.B. et al. Prostate cancer. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2021;23(2):211–47. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959
7. Teeter A.E., Griffin K., Howard L.E. et al. Does early prostate specific antigen doubling time after radical prostatectomy, calculated prior to prostate specific antigen recurrence, correlate with prostate cancer outcomes? A report from the SEARCH Database Group. J Urol 2018;199(3):713–8. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.107
8. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol 2021;79(2):263–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046
9. Tokas T., Grabski B., Paul U. et al. A 12-year follow-up of ANNA/C-TRUS image-targeted biopsies in patients suspicious for prostate cancer. World J Urol 2018;36(5):699–704. DOI: 10.1007/s00345-017-2160-z
10. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А. и др. Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения. Онкоурология 2016;12(2):64–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73  
 Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Krashennnikov A.A. et al. Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients with prostate cancer and progressive disease after radical treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(2):64–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73
11. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94 92671-19-6.
12. Chade D.C., Eastham J., Graefen M. et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 2012;61(5):961–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.022
13. Magnetta M.J., Casalino D., Heller M.T. Imaging assessment of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Abdom Radiol 2020;45(12):4073–83. DOI: 10.1007/s00261-020-02505-7
14. Panebianco V., Villeirs G., Weinreb J.C. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus-based Guidelines on multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy. Eur Urol Oncol 2021;4(6):868–76. DOI: 10.1186/s13014-016-0671-1
15. Allen S.D., Thompson A., Sohaib S.A. et al. The normal post-surgical anatomy of the male pelvis following radical prostatectomy as assessed by magnetic resonance imaging. Eur Radiol 2008;18(6):1281–91. DOI: 10.1007/s00330-008-0867-3
16. Mertan F.V., Greer M.D., Borofsky S. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. Top Magn Reson Imaging 2016;25(3):139–47. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000088
17. Patel P., Mathew M.S., Trilisky I., Oto A. Multiparametric MR imaging of the prostate after treatment of prostate cancer. Radiographics 2018;38(2):437–49. DOI: 10.1148/rg.2018170147
18. Kowa J.Y., Soneji N., Sohaib S.A. et al. Detection and staging of radio-recurrent prostate cancer using multiparametric MRI. Br J Radiol 2021;94(1120):20201423. DOI: 10.1259/bjr.20201423
19. Gaur S., Turkbey B. Prostate MR imaging for posttreatment evaluation and recurrence. Urol Clin North Am 2018;45(3):467–79. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.03.011
20. Рубцова Н.А., Мищенко А.В., Данилов В.В. и др. PI-RADS v2.1: движение на пути к ясности (комментарии к обновленной версии). Онкоурология 2020;16(2):15–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-15-28  
 Rubtsova N.A., Mishchenko A.V., Danilov V.V. et al. PI-RADS v2.1: moving towards clarity (comments on the updated version). Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):15–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-15-28
21. Каприн А.Д., Бирюков В.А., Черниченко А.В. и др. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии. Онкоурология 2018;14(1):94–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-94-99  
 Kaprin A.D., Biryukov V.A., Chernichenko A.V. et al. Prostate cancer brachytherapy. Experience of the branches of the National Medical Research Center of Radiology. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):94–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-94-99
22. Maurer T., Eiber M., Fanti S. et al. Imaging for prostate cancer recurrence. Eur Urol Focus 2016;2(2):139–50. DOI: 10.1016/j.euf.2016.02.006
23. Van der Poel H., Grivas N., van Leeuwen P. et al. The role of MRI for detection and staging of radio- and focal therapy-recurrent prostate cancer. World J Urol 2019;37(8):1485–90. DOI: 10.1007/s00345-019-02677-y
24. Patel P., Oto A. Magnetic resonance imaging of the prostate, including pre- and postinterventions. Semin Intervent Radiol 2016;33(3):186–95. DOI: 10.1055/s-0036-1586144
25. Maenhout M., Van Vulpen M., Moerland M. et al. Second salvage high-dose-rate brachytherapy for radiorecurrent prostate cancer. J Contemp Brachytherapy 2017;9(2):161–6. DOI: 10.5114/jcb.2017.67015
26. McCamack K.C., Raman S.S., Margolis D.J.A. Imaging of local recurrence in prostate cancer. Future Oncol 2016;12(21):2401–15. DOI: 10.2217/fon-2016-0122
27. Pucar D., Shukla-Dave A., Hricak H. et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic

- findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005;236(2):545–53. DOI: 10.1148/radiol.2362040739
28. Dinis Fernandes C., van Houdt P.J., Heijmink S.W.T.P.J. et al. Quantitative 3T multiparametric MRI of benign and malignant prostatic tissue in patients with and without local recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy. *J Magn Reson Imaging* 2019;50(1):269–78. DOI: 10.1002/jmri.26581
29. Vargas H.A., Wässberg C., Akin O., Hricak H. MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology* 2012;262(1):26–42. DOI: 10.1148/radiol.11101996
30. Scialpi M., Martorana E., Scialpi P. et al. MRI apparent diffusion coefficient (ADC): A biomarker for prostate cancer after radiation therapy. *Turkish J Urol* 2021;47(6):448–51. DOI: 10.5152/tud.2021.21274
31. Franiel T., Lüdemann L., Taupitz M. MRI before and after external beam intensity-modulated radiotherapy of patients with prostate cancer: the feasibility of monitoring of radiation-induced tissue changes using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequen. *Radiother Oncol* 2009;93(2):241–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.016
32. Schiavina R., Ceci F., Borghesi M. et al. The dilemma of localizing disease relapse after radical treatment for prostate cancer: which is the value of the actual imaging techniques? *Curr Radiopharm* 2013;6(2):92–5. DOI:10.2174/1874471011306020005
33. Sanguineti G., Bertini L., Faiella A. et al. Response on DCE-MRI predicts outcome of salvage radiotherapy for local recurrence after radical prostatectomy. *Tumori* 2021;107(1):55–63. DOI: 10.1177/0300891620908950
34. Valle L.F., Greer M.D., Shih J.H. et al. Multiparametric MRI for the detection of local recurrence of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence after low dose rate brachytherapy. *Diagn Interv Radiol* 2018;24(1):46–53. DOI: 10.5152/dir.2018.17285
35. Tamada T., Sone T., Jo Y. et al. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):408–14. DOI: 10.2214/AJR.10.5772
36. Alonzo F., Melodelim C., Bratan F. et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? *Diagn Interv Imaging* 2016;97(4):433–41. DOI: 10.1016/j.diii.2016.01.008
37. Cirillo S., Petracchini M., Scotti L. et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19(3):761–9. DOI: 10.1007/s00330-008-1174-8
38. Sandgren K., Westerlinck P., Jonsson J.H. et al. Imaging for the Detection of Locoregional Recurrences in Biochemical Progression After Radical Prostatectomy-A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2019;5(4):550–60. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.001
39. Barchetti F., Panebianco V. Multiparametric MRI for Recurrent Prostate Cancer Post Radical Prostatectomy and Postradiation Therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:316272. DOI: 10.1155/2014/316272
40. Kwon T., Kim J.K., Lee C. et al. Discrimination of local recurrence after radical prostatectomy: value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Prostate Int* 2018;6(1):12–7. DOI: 10.1016/j.pnrl.2017.05.002
41. Kitajima K., Hartman R.P., Froemming A.T. et al. Detection of Local Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Using Endorectal Coil MRI at 3 T: Addition of DWI and Dynamic Contrast Enhancement to T2-Weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205(4):807–16. DOI: 10.2214/AJR.14.14275
42. Panebianco V., Barchetti F., Sciarra A. et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013;23(6):1745–52. DOI: 10.1007/s00330-013-2768-3
43. Casciani E., Poletti E., Carminini E. et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(5):1187–92. DOI: 10.2214/AJR.07.3032
44. 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
45. Nanni C., Schiavina R., Brunocilla E. et al. 18F-Fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to 11C-choline PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015;40(8):386–91. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000849
46. Calais J., Fendler W.P., Herrmann K. et al. Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-fluciclovine PET/CT in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence. *J Nucl Med* 2018;59(5):789–94. DOI: 10.2967/jnumed.117.203257
47. Evangelista L., Briganti A., Fanti S. et al. New clinical indications for (18)F/(11)C-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2016;70(1):161–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.029
48. Calais J., Ceci F., Eiber M. et al. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1286–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30415-2
49. Afshar-Oromieh A., Vollnberg B., Alberts I. et al. Comparison of PSMA-ligand PET/CT and multiparametric MRI for the detection of recurrent prostate cancer in the pelvis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(11):2289–97. DOI: 10.1007/s00259-019-04438-w
50. Lindenberg L., Mena E., Turkbey B. et al. Evaluating biochemically recurrent prostate cancer: histologic validation of 18F-DCFPyL PET/CT with comparison to multiparametric MRI. *Radiology* 2020;296(3):564–72. DOI: 10.1148/radiol.2020192018
51. Van den Broeck T., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. Biochemical recurrence in prostate cancer: the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus* 2020;6(2):231–4. DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.004
52. Pecoraro M., Turkbey B., Purysko A.S. et al. Diagnostic accuracy and observer agreement of the MRI prostate imaging for recurrence reporting assessment score. *Radiology* 2022 304(2):342–50. DOI: 10.1148/radiol.212252
53. Bergaglio C., Giasotto V., Marcenaro M. et al. The Role of mpMRI in the assessment of prostate cancer recurrence using the PI-RR system: diagnostic accuracy and interobserver agreement in readers with different expertise. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(3):387. DOI: 10.3390/diagnostics13030387

**Вклад авторов**

Н.А. Рубцова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстраций;  
Б.Я. Алексеев: написание текста статьи;  
А.Д. Каприн: обзор публикаций по теме статьи;  
О.В. Крючкова: подготовка иллюстраций;  
А.Э. Талышинский: обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстраций.

**Authors' contributions**

N.A. Rubtsova: article writing, reviewing of publications of the article's theme, preparing illustrations;  
B.Ya. Alekseev: article writing;  
A.D. Kaprin: reviewing of publications of the article's theme;  
O.V. Kryuchkova: preparing illustrations;  
A.E. Talyshinskii: reviewing of publications of the article's theme, preparing illustrations.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Рубцова / N.A. Rubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>  
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>  
О.В. Крючкова / O.V. Kryuchkova: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>  
А.Э. Талышинский / A.E. Talyshinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>

**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.

# Робот-ассистированная радикальная простатэктомия у больных после эндоскопических операций на предстательной железе

Б.Г. Гулиев, Д.М. Ильин, П.В. Харченко, А.Э. Талышинский, О.А. Крылов

Центр урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр-кт, 56

**Контакты:** Бахман Гидаятович Гулиев [gulievb@mail.ru](mailto:gulievb@mail.ru)

**Введение.** В литературе имеются противоречивые данные о результатах робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) у больных после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП).

**Цель исследования** – оценка хирургических, функциональных и онкологических результатов РАРП после ТУРП.

**Материалы и методы.** В центре урологии Мариинской больницы (Санкт-Петербург) РАРП была выполнена 410 больным. Из них у 28 (6,8 %) пациентов (1-я группа) ранее выполнялась ТУРП по поводу инфравезикальной обструкции. Из них у 18 (64,3 %) больных диагноз рака предстательной железы был установлен при патоморфологическом исследовании удаленной ткани при ТУРП, им РАРП выполнялась в среднем через 3,2 мес. У 10 (35,7 %) больных рак предстательной железы выявлен при трансректальной биопсии в связи с повышением уровня простатического специфического антигена, им РАРП проводилась в среднем через 42,0 мес после ТУРП. Оценивали такие параметры, как время операции, реконструкции шейки мочевого пузыря и наложения уретровезикального анастомоза, объем кровопотери, патологическая стадия опухоли, сумма баллов по шкале Глисона, статус хирургического края, частота удержания мочи и сохранение эректильной функции.

**Результаты.** Среднее время операции было больше в 1-й группе по сравнению со 2-й –  $210 \pm 36$  мин против  $180 \pm 25$  мин ( $p < 0,0001$ ). В 1-й группе по сравнению со 2-й отмечены большая необходимость в реконструкции шейки мочевого пузыря (82,1 % против 10,7 %;  $p < 0,0001$ ), более длительное время наложения уретровезикального анастомоза ( $32 \pm 2,3$  мин против  $24,5 \pm 3,1$  мин;  $p < 0,0001$ ), больший средний объем кровопотери ( $240 \pm 39$  мл против  $170 \pm 32$  мл;  $p < 0,0001$ ). Частота положительного хирургического края составила 14,3 и 10,7 % соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p = 0,840$ ). Частота всех осложнений – 28,6 и 21,4 % соответственно. Серьезные осложнения ( $\geq$  IIIb степени по классификации Clavien) наблюдались у 2 (7,1 %) больных в обеих группах. Частота стриктуры анастомоза после операции была значительно выше в 1-й группе: в 2 (7,1 %) и 1 (3,6 %) случае соответственно ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе полное удержание мочи было достигнуто у 14 (50,0 %), 20 (71,5 %), 22 (78,5 %) и 25 (89,3 %) пациентов при раннем и 3-, 6- и 12-месячном наблюдении после РАРП, во 2-й группе – у 18 (64,3 %), 22 (78,6 %), 24 (85,7 %) и 26 (92,9 %) больных в аналогичные периоды наблюдения. Через 6 и 12 мес в 1-й группе из 15 (53,6 %) больных с нормальной исходной потенцией удовлетворительная эректильная функция сохранялась у 46,7 и 93,3 %, во 2-й группе из 19 (67,8 %) больных – у 57,8 и 94,7 % пациентов соответственно.

**Заключение.** РАРП после ТУРП является сравнительно сложным хирургическим вмешательством с длительным временем операции и высоким объемом кровопотери. Однако функциональные и краткосрочные онкологические результаты РАРП у таких больных через 12 мес достоверно не отличаются.

**Ключевые слова:** предстательная железа, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы, простатэктомия после трансуретральной резекции

**Для цитирования:** Гулиев Б.Г., Ильин Д.М., Харченко П.В. и др. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия у больных после эндоскопических операций на предстательной железе. Онкоурология 2023;19(4):77–85. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-77-85>

## Robot-assisted radical prostatectomy in patients after endoscopic surgeries on the prostate

B.G. Guliev, D.M. Ilyin, P.V. Kharchenko, A.E. Talyshinskiy, O.A. Krylov

Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia

**Contacts:** Bakhman Gidayatovich Guliev [gulievbg@mail.ru](mailto:gulievbg@mail.ru)

**Background.** In literature, data on the results of robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in patients after transurethral resection of the prostate (TURP) are contradictory.

**Aim.** To evaluate surgical, functional, and oncological outcomes of RARP after TURP.

**Materials and methods.** At the Urology Center of the Mariinsky Hospital (Saint Petersburg), RARP was performed on 410 patients. Among them, 28 (6.8 %) patients (1<sup>st</sup> group) previously underwent TURP due to infravesical obstruction. Among them, 18 (64.3 %) patients were diagnosed with prostate cancer after pathomorphological examination of the tissue resected during TURP, and on them RARP was performed on average 3.2 months later. In 10 (35.7 %) patients, prostate cancer was diagnosed during transrectal biopsy due to increased prostate-specific antigen level; on them RARP was performed on average 42.0 months after TURP. The following parameters were evaluated: operative time, time of bladder neck reconstruction and urethrovessical anastomosis formation, blood loss volume, tumor pathological stage, Gleason score, surgical margin status, rates of urine continence and preservation of erectile function.

**Results.** Mean operative time was higher in the 1<sup>st</sup> group compared to the 2<sup>nd</sup>:  $210 \pm 36$  min *versus*  $180 \pm 25$  min ( $p < 0.0001$ ). In the 1<sup>st</sup> group compared to the 2<sup>nd</sup>, reconstruction of bladder neck was necessary more frequently (82.1 % *versus* 10.7 %;  $p < 0.0001$ ), urethrovessical anastomosis took longer time ( $32 \pm 2.3$  min *versus*  $24.5 \pm 3.1$  min;  $p < 0.0001$ ), mean blood loss volume was higher ( $240 \pm 39$  mL *versus*  $170 \pm 32$  mL;  $p < 0.0001$ ). Frequencies of positive surgical margin were 14.3 and 10.7 % respectively in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups ( $p = 0.840$ ). Frequencies of all complications were 28.6 and 21.4 %, respectively. Severe complications ( $\geq$ IIIb grade per the Clavien classification) were observed in 2 (7.1 %) patients in both groups. Frequency of anastomosis stricture after surgery was significantly higher in the 1<sup>st</sup> group: in 2 (7.1 %) and 1 (3.6 %) case, respectively ( $p < 0.05$ ). In the 1<sup>st</sup> group, total urinary continence was achieved in 14 (50.0 %), 20 (71.5 %), 22 (78.5 %) and 25 (89.3 %) patients at early and 3-, 6- and 12-month follow-up after RARP; in the 2<sup>nd</sup> group, it was achieved in 18 (64.3 %), 22 (78.6 %), 24 (85.7 %) and 26 (92.9 %) patients in the same follow-up periods. After 6 and 12 months, in the 1<sup>st</sup> group among 15 (53.6 %) patients with normal initial erectile function, satisfactory erectile function was preserved in 46.7 and 93.3 % of patients; in the 2<sup>nd</sup> group among 19 (67.8 %) patients, in 57.8 and 94.7 % patients, respectively.

**Conclusion.** RARP after TURP is a relatively complicated surgical intervention with long operative time and high blood loss volume. However, functional and short-term oncological outcomes of RARP in these patients do not differ at 12 months.

**Keywords:** prostate, prostate cancer, radical prostatectomy, robot-assisted radical prostatectomy, transurethral resection of the prostate, prostatectomy after transurethral resection

**For citation:** Guliev B.G., Ilyin D.M., Kharchenko P.V. et al. Robot-assisted radical prostatectomy in patients after endoscopic surgeries on the prostate. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):77–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-77-85>

### Введение

За последнее десятилетие робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП) стала основным методом хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) [1–3]. Преимущества роботической системы Da Vinci хорошо известны, они позволяют достичь сравнительно лучших функциональных результатов с меньшим числом осложнений, чем при открытой или лапароскопической радикальной простатэктомии (РПЭ). В настоящее время отсутствуют достоверные данные об онкологических преимуществах робот-ассистированной техники РПЭ перед другими доступами. Урологи, занимающиеся роботизированной хирургией локализованного РПЖ, постепенно расширяют показания к РПЭ. Роботический доступ после кривой обучения используется

в более сложных случаях, например у больных после брахитерапии и трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и РПЖ в основном диагностируются у больных старшего и пожилого возраста, которым нередко выполняется ТУРП по поводу инфравезикальной обструкции. У части из них диагноз РПЖ устанавливается при непосредственном патоморфологическом исследовании удаленной ткани предстательной железы или при ее биопсии в связи с повышением уровня простатического специфического антигена (ПСА) [4–6]. При этом процент выявляемости инцидентального РПЖ после операций на предстательной железе в зависимости от географических зон варьирует от 9,0 до 26,1 %. Так, высокий процент выявляемости РПЖ (до 22–26 %) наблюдается

в странах Африки, а в Азии он составляет 9 %, в Европе — 8 %, в Северной Америке — 1 % [5]. Выполнение РПЭ у таких больных может быть относительно затруднительным из-за перипростатического рубцового процесса, сложности сохранения шейки мочевого пузыря (МП) и необходимости ее реконструкции. R. Colombo и соавт. указывали, что перфорация капсулы и всасывание жидкости во время ТУРП могут вызвать поствоспалительную реакцию, приводящую к фиброзным изменениям, техническим трудностям при пересечении шейки МП и выполнении пузырно-уретрального анастомоза [7].

В литературе встречаются редкие публикации о противоречивых результатах лапароскопической и роботической РПЭ у больных, ранее перенесших ТУРП [8–14]. По данным J. Jaffe и соавт., пациенты с ТУРП в анамнезе, перенесшие лапароскопическую РПЭ, имели худшие результаты в отношении не только положительного хирургического края (ПХК) (21,8 % против 12,6 %), но и более продолжительного времени операции и высокой общей частоты осложнений [8]. По данным R. Colombo и соавт., предыдущая операция на предстательной железе может отрицательно влиять на частоту удержания мочи и сохранения эректильной функции у больных, перенесших открытую РПЭ [7].

Опубликованы результаты РАРП у больных после ТУРП или лазерной энуклеации предстательной железы, которые также являются противоречивыми [9–16]. L. Hampton и соавт. изучали данные 51 мужчины с ТУРП в анамнезе и обнаружили достоверно худшие показатели в отношении ПХК (35,3 % против 17,7 %) по сравнению с таковыми у больных без ТУРП [9]. N.P. Gupta и соавт. указывали на увеличение продолжительности операции, объема кровопотери, частоты биохимических рецидивов и ПХК при РАРП в группе из 26 пациентов, подвергнутых ранее ТУРП [10]. Напротив, A.P. Martin и соавт. получили противоположные результаты, указывая на отсутствие существенной разницы в периоперационных и онкологических исходах РАРП у пациентов, перенесших предыдущие операции на предстательной железе, и у больных без каких-либо вмешательств на ней [11]. Таким образом, в литературе недостаточно данных о результатах РАРП у больных, ранее перенесших ТУРП, или они остаются противоречивыми.

**Цель исследования** — изучить функциональные и краткосрочные онкологические результаты РАРП после ТУРП.

#### Материалы и методы

В период с августа 2018 г. по март 2023 г. в центре урологии Мариинской больницы (Санкт-Петербург) робот-ассистированные урологические операции были выполнены 526 больным, из них РАРП по поводу локализованного РПЖ — 410 (78,0 %). У 28 (6,8 %)

из 410 больных ранее выполнялась ТУРП по поводу инфравезикальной обструкции (1-я группа). Из них у 18 (64,3 %) пациентов диагноз РПЖ был установлен при патоморфологическом исследовании удаленной ткани во время ТУРП, у 10 (35,7 %) — при трансректальной биопсии предстательной железы в связи с повышением уровня ПСА. Средний возраст этих больных составил  $61,4 \pm 2,4$  года, индекс массы тела —  $26,1 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Контрольную (2-ю) группу составили 28 пациентов, которым операции на предстательной железе ранее не выполнялись. Средний возраст больных этой группы составил  $62,8 \pm 3,6$  года, индекс массы тела —  $27,0 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>.

В 1-й группе у 18 больных РАРП выполнялась в среднем через 3,2 (2–8) мес после случайного выявления РПЖ после ТУРП. У остальных 10 больных, у которых диагноз РПЖ был установлен при трансректальной биопсии в связи с повышением уровня ПСА, РАРП проведена в среднем через 42,0 (14–56) мес после первичной операции по поводу инфравезикальной обструкции из-за доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

У всех больных помимо проведения стандартных лабораторных исследований определяли уровень общего и свободного ПСА, выполняли мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию с контрастированием, компьютерную томографию органов брюшной полости и легких. Диссекцию тазовых лимфатических узлов проводили пациентам с уровнем общего ПСА  $\geq 10$  нг/мл или с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$ .

Исследование было одобрено наблюдательным советом по этике Мариинской больницы.

Предоперационные клиничко-патологические характеристики больных приведены в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, предоперационному уровню ПСА, клинической стадии, сумме баллов по шкале Глисона и шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы), статусу по классификации ASA (American Society of Anesthesiology, Американское общество анестезиологов) и группам риска РПЖ. Объем предстательной железы был достоверно больше во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ).

Данные первых 100 РАРП не были включены в исследование, чтобы исключить влияние кривой обучения на результаты работы. Регистрировали все интра-, пери- и послеоперационные параметры, включая продолжительность всей операции и ее консольной части, время реконструкции шейки МП и наложения уретровезикального анастомоза, процент сохранения нервно-сосудистых пучков, объем кровопотери, потребность в гемотрансфузии, сроки пребывания в стационаре и удаления катетера, патологическую стадию опухоли, оценку по шкале Глисона и статус ПХК.

**Таблица 1.** Предоперационные характеристики больных, подвергнутых робот-ассистированной радикальной простатэктомии после трансуретральной резекции предстательной железы

**Table 1.** Preoperative characteristics of the patients who underwent robot-assisted radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                            | 1-я группа (n = 28)<br>1 <sup>st</sup> group (n = 28) | 2-я группа (n = 28)<br>2 <sup>nd</sup> group (n = 28) | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|
| Предварительная операция, n (%):<br>Preliminary surgery, n (%):                                                             |                                                       |                                                       |         |
| трансуретральная резекция предстательной железы<br>transurethral resection of the prostate                                  | 26 (92,8)                                             | —                                                     | —       |
| энуклеация предстательной железы<br>prostate enucleation                                                                    | 2 (7,2)                                               | —                                                     | —       |
| Рак предстательной железы, n (%):<br>Prostate cancer, n (%):                                                                |                                                       |                                                       |         |
| инцидентальный<br>incidental                                                                                                | 18 (64,3)                                             | —                                                     | —       |
| выявленный при биопсии в связи с увеличением<br>уровня ПСА<br>discovered during biopsy performed due to increased PSA level | 10 (35,7)                                             | 28 (100)                                              | —       |
| Средний возраст (диапазон), лет<br>Mean age (range), years                                                                  | 61,4 ± 2,4 (52–72)                                    | 62,8 ± 3,6 (58–74)                                    | 0,0926  |
| Индекс массы тела (диапазон), кг/м <sup>2</sup><br>Body mass index (range), kg/m <sup>2</sup>                               | 26,1 ± 2,0 (20–32)                                    | 27,0 ± 1,6 (23–31)                                    | 0,0684  |
| Средний уровень ПСА (диапазон), нг/мл<br>Mean PSA level (range), ng/mL                                                      | 8,9 ± 2,0 (2,5–15)                                    | 7,7 ± 2,6 (4,5–16,8)                                  | 0,7482  |
| Сумма баллов по шкале IPSS, n (%):<br>IPSS score, n (%):                                                                    |                                                       |                                                       |         |
| 0–7                                                                                                                         | 16 (57,1)                                             | 19 (67,9)                                             | 0,4826  |
| 8–19                                                                                                                        | 10 (35,7)                                             | 6 (21,4)                                              |         |
| 20–35                                                                                                                       | 2 (7,2)                                               | 3 (10,7)                                              |         |
| Потенция до операции, n (%):<br>Sexual function prior to surgery, n (%):                                                    |                                                       |                                                       |         |
| есть<br>present                                                                                                             | 15 (53,6)                                             | 19 (67,8)                                             | 0,2838  |
| нет<br>absent                                                                                                               | 13 (46,4)                                             | 9 (32,2)                                              |         |
| Средний объем предстательной железы (диапазон), см <sup>3</sup><br>Mean prostate volume (range), cm <sup>3</sup>            | 23,4 ± 3,3 (15–29)                                    | 54,0 ± 17,5 (31–78)                                   | <0,0001 |
| Сумма баллов по шкале Глисона, n (%):<br>Gleason score, n (%):                                                              |                                                       |                                                       |         |
| 6                                                                                                                           | 14 (50,0)                                             | 15 (53,6)                                             | 0,9111  |
| 7                                                                                                                           | 12 (42,9)                                             | 11 (39,3)                                             |         |
| 8                                                                                                                           | 2 (7,1)                                               | 2 (7,1)                                               |         |
| Клиническая стадия опухоли, n (%):<br>Tumor clinical stage, n (%):                                                          |                                                       |                                                       |         |
| 1a                                                                                                                          | 6 (21,4)                                              | —                                                     | —       |
| 1b                                                                                                                          | 12 (42,9)                                             | —                                                     |         |
| 1c                                                                                                                          | 10 (35,7)                                             | —                                                     |         |
| 2a                                                                                                                          | —                                                     | 7 (25,0)                                              |         |
| 2b                                                                                                                          | —                                                     | 16 (57,1)                                             |         |
| 2c                                                                                                                          | —                                                     | 5 (17,9)                                              |         |
| Балл по классификации ASA, n (%):<br>ASA score, n (%):                                                                      |                                                       |                                                       |         |
| 1                                                                                                                           | 12 (42,8)                                             | 15 (55,0)                                             | 0,4224  |
| 2                                                                                                                           | 16 (57,2)                                             | 13 (45,0)                                             |         |
| Риск рака предстательной железы, n (%):<br>Prostate cancer risk, n (%):                                                     |                                                       |                                                       |         |
| низкий<br>low                                                                                                               | 10 (35,7)                                             | 12 (42,9)                                             | 0,8538  |
| средний<br>intermediate                                                                                                     | 12 (42,9)                                             | 11 (39,2)                                             |         |
| высокий<br>high                                                                                                             | 6 (21,4)                                              | 5 (17,9)                                              |         |

**Примечание.** ПСА — простатический специфический антиген; IPSS — Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы; ASA — Американское общество анестезиологов.

**Note.** PSA — prostate-specific antigen; IPSS — International Prostate Symptom Score; ASA — American Society of Anesthesiology.

**Таблица 2.** Периоперационные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии у больных, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы

**Table 2.** Perioperative results of robot-assisted radical prostatectomy in patients after transurethral resection of the prostate

| Показатель<br>Characteristic                                                                                                            | 1-я группа (n = 28)<br>1 <sup>st</sup> group (n = 28) | 2-я группа (n = 28)<br>2 <sup>nd</sup> group (n = 28) | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|
| Нервосберегающая робот-ассистированная радикальная простатэктомия, n (%):<br>Nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy, n (%): |                                                       |                                                       |         |
| билатеральная<br>bilateral                                                                                                              | 16 (57,1)                                             | 19 (67,9)                                             | 0,8372  |
| унилатеральная<br>unilateral                                                                                                            | 8 (28,6)                                              | 6 (21,4)                                              |         |
| без сбережения<br>without nerve-sparing                                                                                                 | 4 (14,3)                                              | 3 (10,7)                                              |         |
| Среднее время операции (диапазон), мин<br>Mean operative time (range), min                                                              | 210 ± 36 (152–295)                                    | 180 ± 25 (130–270)                                    | <0,0001 |
| Среднее консольное время (диапазон), мин<br>Mean console time (range), min                                                              | 180 ± 24 (115–280)                                    | 159 ± 18 (105–240)                                    | 0,0005  |
| Реконструкция шейки мочевого пузыря, n (%)<br>Bladder neck reconstruction, n (%)                                                        | 23 (82,1)                                             | 3 (10,7)                                              | <0,0001 |
| Средний объем кровопотери (диапазон), мл<br>Mean blood loss volume (range), mL                                                          | 240 ± 39 (120–350)                                    | 170 ± 32 (60–290)                                     | <0,0001 |
| Среднее время наложения анастомоза (диапазон), мин<br>Mean time of anastomosis application (range), min                                 | 32 ± 2,3 (25–40)                                      | 24,5 ± 3,1 (15–32)                                    | <0,0001 |
| Среднее время катетеризации мочевого пузыря (диапазон), дни<br>Mean time of bladder catheterization (range), days                       | 8 (5–10)                                              | 6 (5–8)                                               | 0,572   |
| Средний срок госпитализации (диапазон), дни<br>Mean hospitalization time (range), days                                                  | 7,5 ± 1,2 (6–11)                                      | 6,7 ± 0,6 (6–8)                                       | 0,4337  |

Периоперационные осложнения были распределены в соответствии с классификацией Clavien. Они характеризовались как незначительные (I–IIa степени по классификации Clavien) и серьезные (IIb–IVa степени по классификации Clavien). Функциональные результаты, касающиеся удержания мочи, оценивали проспективно в ранние сроки, через 3, 6 и 12 мес после операции. Полное удержание мочи определялось как отсутствие использования прокладок. Потребность в 1 прокладке в день рассматривалась как легкое недержание мочи (стрессовое), а более 1 прокладки в день — как недержание мочи. Функциональные результаты в отношении потенции оценивали через 6 и 12 мес после РАРП. Потенция определялась как эрекция, достаточная для коитуса с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 или без них. Анализ эффективности РАРП в отношении потенции был ограничен теми пациентами, которые до операции имели адекватную эректильную функцию. Медиана наблюдения за пациентами составила 36 (14–48) мес.

Качественные признаки кодировали в бинарном порядке и вносили в программное обеспечение (Excel, 2007) в виде соотношений. Итоговую таблицу импор-

тировали в SPSS Statistics 26.0 для статистического анализа. Распределение непрерывных данных оценивали с применением теста Колмогорова–Смирнова. В зависимости от нормализованного и ненормализованного распределения данные характеризовали с помощью среднего значения и стандартного отклонения или медианы и диапазона соответственно. Оценку номинальных данных выполняли с использованием  $\chi^2$ -теста. При числе наблюдений в ячейке <10 улучшение аппроксимации проводили с помощью поправки Йетса. Непрерывные данные сравнивались с применением двустороннего t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни соответственно. Статистически значимой считали разницу при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Все операции были успешно завершены робот-ассистированным доступом, конверсии в открытую РПЭ не было. Среднее время операции было больше в 1-й группе по сравнению со 2-й —  $210 \pm 36$  мин против  $180 \pm 25$  мин ( $p < 0,0001$ ). В 1-й группе по сравнению со 2-й отмечены большая необходимость в реконструк-

ции шейки МП (82,1 % против 10,7 %;  $p < 0,0001$ ), более длительное время наложения уретровезикального анастомоза ( $32 \pm 2,3$  мин против  $24,5 \pm 3,1$  мин;  $p < 0,0001$ ), больший средний объем кровопотери ( $240 \pm 39$  мл против  $170 \pm 32$  мл;  $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

Не обнаружено существенных различий между 2 группами в патологической стадии РПЖ или сумме баллов по шкале Глисона. Частота ПХК в 1-й группе составила 14,3 %, во 2-й группе — 10,7 %, различие не было статистически значимым ( $p = 0,840$ ) (табл. 3).

**Таблица 3.** Онкологические и функциональные результаты робот-ассистированной радикальной простатэктомии после трансуретральной резекции предстательной железы

**Table 3.** Oncological and functional outcomes of robot-assisted radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate

| Показатель<br>Characteristic                                                          | 1-я группа (n = 28)<br>1 <sup>st</sup> group (n = 28) | 2-я группа (n = 28)<br>2 <sup>nd</sup> group (n = 28) | p      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|
| Сумма баллов по шкале Глисона, n (%):<br>Gleason score, n (%):                        |                                                       |                                                       |        |
| 6                                                                                     | 10 (35,7)                                             | 11 (39,3)                                             | 0,7946 |
| 7                                                                                     | 8 (28,6)                                              | 10 (35,7)                                             |        |
| 8                                                                                     | 6 (21,4)                                              | 5 (17,9)                                              |        |
| 9                                                                                     | 4 (14,3)                                              | 2 (7,1)                                               |        |
| Патологическая стадия, n (%):<br>Pathological stage, n (%):                           |                                                       |                                                       |        |
| T2a                                                                                   | 8 (28,6)                                              | 6 (21,4)                                              | 0,8342 |
| T2b                                                                                   | 13 (46,4)                                             | 14 (50,0)                                             |        |
| T2c                                                                                   | 4 (14,3)                                              | 7 (25,0)                                              |        |
| T3a                                                                                   | 2 (7,1)                                               | 1 (3,6)                                               |        |
| T3b                                                                                   | 1 (3,6)                                               | 0                                                     |        |
| Положительный хирургический край, n (%)<br>Positive surgical margin, n (%)            | 4 (14,3)                                              | 3 (10,7)                                              | 0,8402 |
| Континенция в ранний период, n (%):<br>Continence in the early period, n (%):         |                                                       |                                                       |        |
| полная<br>total                                                                       | 14 (50,0)                                             | 18 (64,3)                                             | 0,6832 |
| средняя<br>average                                                                    | 12 (42,9)                                             | 8 (28,6)                                              |        |
| инконтиненция<br>incontinence                                                         | 2 (7,1)                                               | 2 (7,1)                                               |        |
| Континенция через 3 мес, n (%):<br>Continence after 3 months, n (%):                  |                                                       |                                                       |        |
| полная<br>total                                                                       | 20 (71,5)                                             | 22 (78,6)                                             | 0,7748 |
| средняя<br>average                                                                    | 6 (21,4)                                              | 5 (17,8)                                              |        |
| инконтиненция<br>incontinence                                                         | 2 (7,1)                                               | 1 (3,6)                                               |        |
| Континенция через 6 мес, n (%):<br>Continence after 6 months, n (%):                  |                                                       |                                                       |        |
| полная<br>total                                                                       | 22 (78,5)                                             | 24 (85,7)                                             | 0,7366 |
| средняя<br>average                                                                    | 5 (17,5)                                              | 4 (14,3)                                              |        |
| инконтиненция<br>incontinence                                                         | 1 (3,5)                                               | 0                                                     |        |
| Континенция через 12 мес, n (%):<br>Continence after 12 months, n (%):                |                                                       |                                                       |        |
| полная<br>total                                                                       | 25 (89,3)                                             | 26 (92,9)                                             | 0,6393 |
| средняя<br>average                                                                    | 2 (7,1)                                               | 2 (7,1)                                               |        |
| инконтиненция<br>incontinence                                                         | 1 (3,6)                                               | 0                                                     |        |
| Эректильная функция после операции, n (%):<br>Erectile function after surgery, n (%): | (n = 15)                                              | (n = 19)                                              |        |
| через 6 мес<br>after 6 months                                                         | 6 (46,7)                                              | 8 (57,8)                                              | 0,9512 |
| 12 мес<br>12 months                                                                   | 10 (93,3)                                             | 18 (94,7)                                             | 0,7379 |

Общая частота осложнений составила 28,6 % (8/28) в 1-й группе по сравнению с 21,4 % (6/28) во 2-й группе. В 1-й группе наблюдались 6 (21,4 %) незначительных и 2 (7,1 %) серьезных ( $\geq$ IIIb степени по классификации Clavien — стриктуры анастомоза) осложнения. Во 2-й группе — 4 (14,3 %) незначительных и 2 (7,1 %) серьезных ( $\geq$ IIIb степени по классификации Clavien — 1 тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии и 1 стриктура анастомоза) осложнения. Случаев травм прямой кишки и устьев мочеточников, а также кровотечения, потребовавших переливания крови, не зафиксировано. Частота подтекания мочи по дренажу, потребовавшего длительного дренирования малого таза (~4 дня) и МП, была больше в 1-й группе — в 4 (14,3 %) случаях против 1 (3,6 %) случая во 2-й группе. Также в 1-й группе наблюдалась значительно более высокая, чем в 2-й группе, частота стриктур уретровезикального анастомоза — 2 (7,1 %) и 1 (3,6 %) случай соответственно.

В табл. 3 приведены послеоперационные функциональные результаты в обеих группах. В 1-й группе полное удержание мочи было достигнуто у 14 (50,0 %), 20 (71,5 %), 22 (78,5 %) и 25 (89,3 %) пациентов при раннем и 3-, 6- и 12-месячном наблюдении после РАРП соответственно. Через 12 мес наблюдения 1 (3,6 %) и 2 (7,1 %) пациента жаловались на тяжелое и умеренное недержание мочи соответственно. Во 2-й группе полное удержание мочи наблюдалось в 18 (64,3 %), 22 (78,6 %), 24 (85,7 %) и 26 (92,9 %) случаях в аналогичные периоды наблюдения.

Через 6 и 12 мес после операции в 1-й группе из 15 (53,6 %) больных с нормальной исходной потенцией, которым выполнялось двустороннее сохранение нервно-сосудистых пучков, удовлетворительная эректильная функция наблюдалась у 46,7 и 93,3 %, во 2-й группе из 19 (67,8 %) больных — у 57,8 и 94,7 % пациентов соответственно. Между 2 группами не обнаружено различий в показателях потенции через 12 мес после операции (см. табл. 3).

### Обсуждение

В настоящее время РАРП стала основным методом хирургического лечения больных локализованным РПЖ. Данный доступ активно применяется не только у пациентов с первичным РПЖ, но и после различных операций на предстательной железе (трансуретральной резекции или энуклеации, брахитерапии, абляции и др.). Каждое из этих вмешательств может привести к рубцовым изменениям шейки МП или перипростатического пространства, которые могут влиять на результаты операции. У части этих больных при ТУРП выявляется РПЖ. Частота диагностики инцидентального РПЖ значительно колеблется в зависимости от географических зон. Z. Guo и соавт. в метаанализ включили 23 работы, в которых среди обследованных 94 783 больных инцидентальный РПЖ был выявлен

у 24 175 (26,1 %). При этом данная патология диагностировалась чаще в странах Африки (до 26 %) и в 2 раза реже в странах Азии и Европы (до 10 %). По данным авторов, предоперационный высокий уровень ПСА, в отличие от возраста и объема предстательной железы, влиял на процент выявляемости РПЖ [5]. R. Soman и соавт. обследовали 1045 пациентов после различных операций на предстательной железе: 439 (42,0 %) — после лазерной энуклеации, 206 (19,7 %) — после открытой аденомэктомии, 400 (38,3 %) — после ТУРП. Инцидентальный РПЖ был выявлен у 94 (9,0 %) больных. Мультивариантный анализ показал, что возраст ( $p = 0,03$ ) и плотность ПСА ( $p < 0,001$ ) были независимыми предиктивными факторами диагностики инцидентального РПЖ [6].

Предыдущие операции на предстательной железе определенно затрудняют выполнение РАРП, могут влиять на периоперационные, функциональные и онкологические результаты данного вмешательства. При радикальном удалении гиперплазированной ткани во время ТУРП, особенно при перфорации капсулы предстательной железы, промывная жидкость может попадать в перипростатическое пространство и привести к развитию рубцовых изменений, которые могут затруднить мобилизацию предстательной железы при РАРП, быть причиной неправильного пересечения шейки МП, привести к сложностям при выделении семенных пузырьков, задней стенки предстательной железы и сосудисто-нервных пучков. Кроме этого, рубцевание шейки МП после ТУРП приводит к подтягиванию устья мочеточников ближе к шейке, что затрудняет идентификацию во время операции и может быть причиной их повреждения. Для исключения травмы мочеточников и правильного пересечения шейки МП S. Kurokawa и соавт. предлагают во время РАРП выполнить уретроскопию и маркировать границы между МП и предстательной железой [17]. Немаловажным является определение необходимого времени проведения РАРП после ТУРП. С учетом того что воспаление после ТУРП со временем уменьшается, оптимальным считается выполнение РАРП не менее чем через 3 мес после ТУРП [18].

В литературе встречаются публикации о результатах лапароскопической РПЭ и РАРП у больных, ранее перенесших ТУРП. Данные этих работ нередко противоречат друг другу. Так, в исследовании, оценивающем лапароскопическую РПЭ после ТУРП, J. Jaffe и соавт. сообщили, что среднее время операции в группе ТУРП было больше, чем у больных без нее ( $179 \pm 44$  мин против  $171 \pm 38$  мин;  $p < 0,042$ ) [8]. R. Colombo и соавт. также установили более длительное время ретроперитонеоскопической РПЭ после ТУРП, которое составило  $135 \pm 105$  мин в группе ТУРП против  $125 \pm 85$  мин в группе без нее ( $p = 0,001$ ) [7]. A.D. Martin и соавт., N.P. Gupta и соавт. в серии работ о РАРП сообщили о времени операции соответственно 200 и 189 мин

после ТУРП против 186 и 166 мин у пациентов, не подвергавшихся хирургическому вмешательству, наблюдаемая разница не была достоверной [10, 11].

Объем кровопотери, по данным литературы, также больше при РПЭ после ТУРП. В исследовании V. Tugcu и соавт. средний объем интраоперационной кровопотери составил  $187 \pm 95$  мл в группе ТУРП и  $116 \pm 39$  мл в группе без нее ( $p < 0,001$ ) [12]. N.P. Gupta и соавт. установили средний объем кровопотери 494 мл в группе ТУРП и 324 мл в группе без нее ( $p < 0,001$ ) [10]. В нашей серии объем кровопотери в 1-й группе составил  $240 \pm 39$  мл и во 2-й группе —  $170 \pm 32$  мл ( $p < 0,001$ ).

Частота незначительных и серьезных осложнений существенно не отличалась в наблюдаемых группах. Так, в 1-й группе незначительные и серьезные осложнения зарегистрированы у 6 (21,4 %) и 2 (7,1 %), во 2-й группе — у 4 (14,3 %) и 2 (7,1 %) больных соответственно. Наиболее распространенным незначительным осложнением было недержание мочи. J. Jaffe и соавт. сообщили, что лапароскопическая РПЭ после предыдущей операции на предстательной железе была связана с более высоким процентом недержания мочи (15,1 %), чем у больных без каких-либо вмешательств (6,7 %) [8]. Это может быть связано с наличием рубцовых изменений в зоне ранее резецированной шейки МП, приводящих к плохому заживлению анастомоза у пациентов, перенесших простатэктомию.

Частота ПХК при РАРП после ТУРП, по данным литературы, также значительно варьирует. В работе Y.K. Su и соавт. у пациентов с ТУРП в анамнезе не отмечено статистически значимо более высокого уровня ПХК, чем у пациентов без предшествующих операций на предстательной железе (30,6 % против 20,9 %;  $p = 0,110$ ) [19]. Это согласуется с аналогичными дан-

ными M. Gacci и соавт., которые показали, что у мужчин после ТУРП при РАРП общая частота ПХК была аналогична таковой у пациентов без предыдущих операций на предстательной железе [20]. В исследовании V. Tugcu и соавт. показатели ПХК также были сопоставимы между 2 группами (12 % против 11 %;  $p = 0,915$ ) [12]. Однако другие авторы обнаружили иную тенденцию к более высоким показателям ПХК у пациентов после ТУРП по сравнению с теми, у кого эта операция не выполнялась [9, 10]. В литературе были предложены возможные объяснения различных данных по частоте ПХК. Среди многочисленных факторов, связанных с этим, можно выделить различия в хирургической технике РАРП, характеристиках самой опухоли и особенностях патоморфологических исследований удаленной предстательной железы.

### Заключение

Робот-ассистированная РПЭ является предпочтительным методом хирургического лечения больных с рубцовыми изменениями в перипростатическом пространстве после предыдущих операций на предстательной железе. Данная операция позволяет реализовать преимущества малоинвазивной хирургии, одновременно расширяя технические возможности хирурга за счет трехмерной визуализации анатомических структур, эргономики роботических инструментов, которые обеспечивают максимальную свободу движений. Однако РАРП после ТУРП является сравнительно сложным вмешательством с длительным временем операции и высоким объемом кровопотери. При этом функциональные и краткосрочные онкологические результаты после РАРП у больных с операциями на предстательной железе и без них через 12 мес достоверно не различаются.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия — функциональный результат. Часть II. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2019;(4):80–6. DOI: 10.17116/hirurgia201904186  
Pushkar D.Yu., Kolontarev K.B. Robot-assisted radical prostatectomy — functional result. Part II. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Pirogov Journal of Surgery 2019;(4):80–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201904186
2. Perera S., Fernando N., O'Brien J. et al. Robotic-assisted radical prostatectomy: learning curves and outcomes from an Australian perspective. Prostate Int 2023;11(1):51–7. DOI: 10.1016/j.pmil.2022.10.002
3. Elliott N., Pahouja G., Felice M. et al. Transition from standard robotic prostatectomy to Retzius-sparing prostatectomy: feasibility and early outcomes. J Robot Surg 2023;17(5):2035–40. DOI: 10.1007/s11701-023-01596-w
4. Banno T., Nakamura K., Kaneda Y. et al. Detection rate and variables associated with incidental prostate cancer by holmium laser enucleation of the prostate. Int J Urol 2022;29(8):860–5. DOI: 10.1111/iju.14917
5. Guo Z., He J., Huang L. et al. Prevalence and risk factors of incidental prostate cancer in certain surgeries for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol 2022;48(6):915–29. DOI: 10.1590/S1677-5538.JBU.2021.0653
6. Coman R., Anract J., Pinar U. et al. Is the systematic histological analysis of benign prostatic hyperplasia surgical specimen always necessary? Int J Urol 2022;54(7):1485–9. DOI: 10.1007/s11255-022-03220-6
7. Colombo R., Naspro R., Salonia A. et al. Radical prostatectomy after previous prostate surgery: clinical and functional outcomes. J Urol 2006;176:2459–63. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.140
8. Jaffe J., Stakhovsky O., Cathelineau X. et al. Surgical outcomes for men undergoing laparoscopic radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate. J Urol 2007;178:483–7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.114
9. Hampton L., Nelson R.A., Satterthwaite R. et al. Patients with prior TURP undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy have higher positive surgical margin rates. J Robot Surg 2008;2(4):213–6. DOI: 10.1007/s11701-008-0121-7

10. Gupta N.P., Singh P., Nayyar R. Outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in men with previous transurethral resection of prostate. *BJU Int* 2011;108(9):1501–5. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2011.10113.x
11. Martin A.D., Desai P.J., Nunez R.N. et al. Does a history of previous surgery or radiation to the prostate affect outcomes of robot-assisted radical prostatectomy? *BJU Int* 2009;103(12):1696–8. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2008.08276.x
12. Tugcu V., Atar A., Sahin S. et al. Robot-assisted radical prostatectomy after previous prostate surgery. *JSLs* 2015;19(4):e2015.00080. DOI: 10.4293/JSLs.2015.00080
13. Leyh-Bannurrah S.R., Liakos N., Oelke M. et al. Perioperative and postoperative outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in prostate cancer patients with prior transurethral subvesical deobstruction: results of a high-volume center. *J Urol* 2021;206(2):308–18. DOI: 10.1097/JU.0000000000001776
14. Bajpai R.R., Razdan S., Sanchez-Gonzalez M.A. et al. Robot-assisted radical prostatectomy after prior transurethral resection of prostate: an analysis of perioperative, functional, pathologic and oncologic outcomes. *J Endourol* 2022;36(8):1063–9. DOI: 10.1089/end.2021.0875
15. Carbin D.D., Tamkankar A.S., Ahluwalia P., Gautam G. Does prior transurethral resection of prostate affect the functional and oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy? A matched-pair analysis. *J Robot Surg* 2023;16(5):1091–7. DOI: 10.1007/s11701-021-01339-9
16. Garg H., Seth A., Kumar R. Impact of previous transurethral resection of prostate on robot-assisted radical prostatectomy: a matched cohort analysis. *J Robot Surg* 2023;16(5):1123–31. DOI: 10.1007/s11701-021-01348-8
17. Kurokawa S., Tozawa K., Umemoto Y. et al. Transurethral marking incision of the bladder neck: a helpful technique in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy involving post-transurethral resection of the prostate and cancers protruding into the bladder neck. *BMC Urol* 2023;13:40. DOI: 10.1089/1471-2490-13-40
18. Chaloupka M., Figura F., Weinhold P. et al. Impact of previous transurethral prostate surgery on health-related quality of life after radical prostatectomy: does the interval between surgeries matter? *World J Urol* 2021;39(5):1431–8. DOI: 10.1007/s00345-020-03327-4
19. Su Y.K., Katz B.F., Lee D.I. et al. Does previous transurethral prostate surgery affect oncologic and continence outcomes after RARP? *J Robot Surg* 2015;9(4):291–7. DOI: 10.1007/s11701-015-0529-9
20. Gacci M., Simonato A., Lanciotti M. et al. The impact of prior TURP on radical prostatectomy surgical margins: a multicenter analysis. *Urol Int* 2013;91(1):62–8. DOI: 10.1159/000346748

#### Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Д.М. Ильин, П.В. Харченко, О.А. Крылов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;  
А.Э. Талышинский: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

B.G. Guliev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;  
D.M. Ilyin, P.V. Kharchenko, O.A. Krylov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;  
A.E. Talyshinskiy: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>  
П.В. Харченко / P.V. Kharchenko: <https://orcid.org/0009-0001-6763-6244>  
А.Э. Талышинский / A.E. Talyshinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-3521-8937>  
О.А. Крылов / O.A. Krylov: <https://orcid.org/0009-0005-5065-1463>

**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 Центра урологии с робот-ассистированной хирургией СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Urology Center with Robot-Assisted Surgery, Mariinsky Hospital.

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

**Статья поступила:** 14.08.2023. **Принята к публикации:** 09.01.2024.

**Article submitted:** 14.08.2023. **Accepted for publication:** 09.01.2024.

# Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы у больных с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

**Контакты:** Алексей Дмитриевич Цыбульский [vracheg@mail.ru](mailto:vracheg@mail.ru)

**Введение.** Необходимость поиска оптимизации спасительных методов лечения на сегодняшний день продиктована нарастанием расширения показаний к радикальной простатэктомии во многих центрах развитых стран мира.

**Цель исследования** – оценить эффективность, токсичность и технические особенности брахитерапии высокой мощности дозы в лечении локальных рецидивов рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии.

**Материалы и методы.** В период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. в Российском научном центре рентгенодиагностики 17 пациентам по поводу локального рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии была проведена сальважная брахитерапия высокой мощности дозы. Всем больным на этапе первичной диагностики для определения макроскопического тканевого компонента в области ложа предстательной железы проведена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза. Для исключения наличия регионального и отдаленного метастазирования всем пациентам выполнена позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ - или  $^{68}\text{Ga}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном. В обязательном порядке всем пациентам проводили промежуточную биопсию ложа предстательной железы и семенных пузырьков.

**Результаты.** Медиана периода наблюдения составила 35,7 (24–54) мес. Общая выживаемость составила 100 %. Специфическая выживаемость по уровню простатического специфического антигена – 88,2 %. Локальных рецидивов РПЖ в исследуемой группе не выявлено.

У пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами неэффективности лечения явились наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ( $p = 0,003$ ), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 мес после основного лечения ( $p = 0,001$ ) и рост уровня простатического специфического антигена крови  $>10$  нг/мл при регистрации биохимического рецидива ( $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы – безопасный и эффективный вариант спасительного лечения при локальном рецидиве РПЖ после ранее проведенной радикальной простатэктомии. Помимо технологии проведения брахитерапии немаловажным является диагностический этап, обеспечивающий визуализацию точного расположения рецидивной опухоли.

**Ключевые слова:** рецидив, рак предстательной железы, сальважная брахитерапия, высокодозная брахитерапия, радикальная простатэктомия

**Для цитирования:** Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д. Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы у больных с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2023;19(4):86–96. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-86-96>

## Salvage high-dose rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskii

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Aleksey Dmitrievich Tsibulskii [vracheg@mail.ru](mailto:vracheg@mail.ru)

**Background.** The current need for optimization of salvage treatment methods is dictated by the growing expansion of indications for radical prostatectomy in many centers in the developed countries of the world.

**Aim.** To evaluate the effectiveness, toxicity, and technical characteristics of high-dose rate brachytherapy in treatment of local prostate cancer (PCa) recurrences after radical prostatectomy.

**Materials and methods.** Between January 2015 and December 2020, salvage high-dose rate brachytherapy was performed in 17 patients at the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology for local recurrence of PCa after radical prostatectomy. All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis at the stage of primary diagnosis in order to determine macroscopic tissue component in the prostate bed area. To rule out regional and distant metastases, all patients underwent positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ - or  $^{68}\text{Ga}$ -labeled prostate-specific membrane antigen. All patients included in the study underwent perineal biopsy of the prostate bed and seminal vesicles.

**Results.** Median follow-up in the treatment group was 35.7 (24–54) months. Overall survival was 100 %. Prostate-specific antigen-specific survival was 88.2 %. There were no local recurrences of PCa in the treatment group.

In patients with local PCa recurrence, significant predictors of treatment failure were the presence of clinically extremely high risk of progression at initial diagnosis ( $p = 0.003$ ), development of biochemical relapse up to 24 months after main treatment ( $p = 0.001$ ), and increased blood level of prostate-specific antigen above 10 ng/mL during registration of biochemical relapse ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** High-dose rate brachytherapy is a safe and effective salvage treatment for local recurrence of PCa after radical prostatectomy. In addition to the brachytherapy technique, the diagnostic stage is also of great importance providing visualization of the exact location of tumor recurrence.

**Keywords:** relapse, prostate cancer, salvage brachytherapy, high-dose brachytherapy, radical prostatectomy

**For citation:** Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Tsibulskii A.D. Salvage high-dose rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):86–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-86-96>

## Введение

В эру высоких технологий лечение онкологических заболеваний, в том числе рака предстательной железы (РПЖ), остается актуальной проблемой развитых стран мира. В 2020 г. РПЖ составлял 14,1 % всех случаев онкологических заболеваний и смертность от него — 6,8 % всех случаев смерти от рака среди мужского населения мира. Возраст, раса, этническая принадлежность, география, семейный анамнез и ряд генетических изменений являются хорошо известными факторами риска РПЖ [1, 2].

С развитием в медицине современных методов диагностики и визуализации все более точные и «ювелирные» технологии воздействия на опухоль, такие как стереотаксическая радиохирургия, протонная терапия, брахитерапия, приобретают популярность и занимают свои места в общем алгоритме лечения злокачественных новообразований.

В лечении РПЖ радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из эффективных и распространенных методов. Однако риск развития рецидива после РПЭ по поводу неметастатического РПЖ через 10 лет составляет примерно 10 % и 40 % у пациентов с экстрапростатическим распространением опухоли или положительным краем, выявленным при гистологическом исследовании после хирургического лечения [3].

Допустимый уровень простатического специфического антигена (ПСА) после простатэктомии остается спорным. Согласно международному консенсусу, 2 последовательных повышения уровня ПСА после

РПЭ, равных или более 0,2 нг/мл, свидетельствуют о биохимическом рецидиве заболевания [4]. В настоящее время в большинстве ретроспективных исследований используется порог уровня ПСА 0,1–0,2 нг/мл. При анализе повышения уровня ПСА после простатэктомии было предложено несколько гипотез, включая микроинвазию в клетчатку таза, не выявленную при первичной диагностике, остаточную опухоль в ложе удаленной предстательной железы или остаточную доброкачественную ткань предстательной железы [3, 5]. Тем не менее исследования, направленные на определение влияния роста уровня ПСА после радикальных методов лечения, показали корреляцию повышения уровня ПСА с неблагоприятным течением заболевания, худшим прогнозом выживаемости и увеличением потребности в спасительном лечении этой категории пациентов [6, 7].

Необходимость поиска оптимизации спасительных методов лечения после проведения РПЭ на сегодняшний день продиктована нарастанием расширения показаний к РПЭ во многих центрах развитых стран мира. Исследования, посвященные хирургической тактике лечения больных с местно-распространенным РПЖ группы крайне высокого риска прогрессирования, все чаще встречаются в медицинских отчетах. При этом частота положительного хирургического края в этой группе пациентов остается высокой, и около 60–70 % пациентов в последующем требуется проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или андрогендепривационной терапии [8–11].

Рецидивы при РПЖ носят преимущественно местный характер [12, 13]. Большинство местных рецидивов после РПЭ возникает на месте пузырно-уретрального анастомоза и 22 % — на месте семенных пузырьков. Стандарт локального лечения местных рецидивов РПЖ — спасительная лучевая терапия в комбинации с андрогендепривационной терапией. Доза, которая подводится при проведении ДЛТ при локальных рецидивах РПЖ, составляет 64–72 Гр, а при наличии гистологически подтвержденного макроскопического очага — до 80 Гр. Токсичность спасительной ДЛТ при рецидивах РПЖ является основной причиной предпочтения альтернативных методов лечения в виде андрогендепривационной терапии. При этом основные осложнения ДЛТ после РПЭ — развитие стриктур в области пузырно-уретрального анастомоза, гиперактивность мочевого пузыря и недержание мочи, вызванное лучевым циститом в зоне шейки мочевого пузыря, которая, как правило, включается в объем облучения [14, 15].

Применение брахитерапии высокой мощности дозы (high dose rate) (HDR-БТ) как метода высокоточного облучения заданного объема ткани с использованием экстремального гипофракционирования теоретически является привлекательной технологией, которая может обеспечить высокий уровень локального контроля над опухолевым очагом. Уже известно, что HDR-БТ является одним из высокоэффективных и низкотоксичных методов лечения локализованных форм РПЖ. Эффективность HDR-БТ в монорежиме подтверждена результатами многих исследований, проведенных в различных центрах мира [16–18]. Создание высокоточного плана распределения дозы облучения в предстательной железе при HDR-БТ является основным залогом эффективного лечения локализованных форм РПЖ. Проблема лечения локальных рецидивов после РПЭ обусловлена тем, что зачастую мы не видим точного расположения опухоли, даже при применении современных методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ). Однако для достижения максимального эффекта от применения внутритканевой лучевой терапии необходимо иметь данные о точном расположении опухолевого очага при отсутствующей предстательной железе.

Данное предварительное исследование предназначено для оценки возможности использования HDR-БТ в лечении гистологически подтвержденных локальных рецидивов РПЖ после РПЭ.

**Цель исследования** — определить эффективность, токсичность и технические особенности HDR-БТ в лечении локальных рецидивов РПЖ после РПЭ.

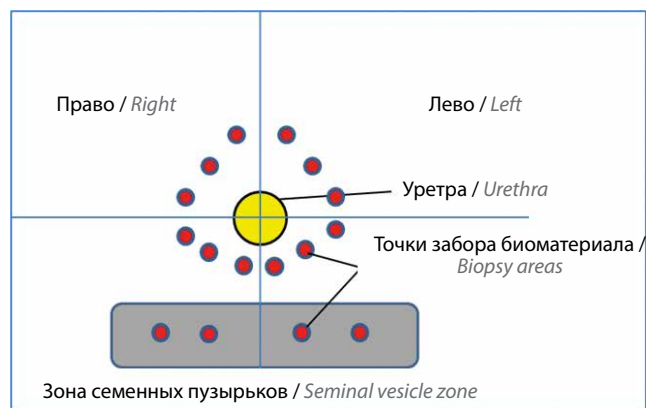
## Материалы и методы

В настоящее проспективное нерандомизированное исследование были включены 17 пациентов с локальным рецидивом РПЖ. Всем пациентам, включенным в исследование, в период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. в Российском научном центре рентгенодиагностики была проведена сальважная HDR-БТ. На этапе первичной диагностики для определения макроскопического тканевого компонента в области ложа предстательной железы выполнена мпМРТ. Для исключения наличия регионарного и отдаленного метастазирования всем пациентам проведена ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ - или  $^{68}\text{Ga}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА).

В обязательном порядке всем пациентам выполняли промежностную биопсию. Биопсию проводили под спинномозговой анестезией, материал забирали из зоны ложа предстательной железы, пузырно-уретрального анастомоза, зоны семенных пузырьков. Среднее количество забора материала составило 14 точек, каждой из которых присваивали порядковый номер и отмечали на трафарете в зависимости от места забора биоматериала. Схема забора биоматериала представлена на рис. 1.

Средний возраст пациентов составил  $67 \pm 7,25$  года. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Основная часть пациентов, вошедшие в исследование, изначально относились к группе высокого риска прогрессирования за счет наличия низкодифференцированной аденокарциномы и местно-распространенного процесса, выявленного по данным гистологического исследования после РПЭ. Надо отметить, что у всех пациентов до операции клинически был установлен локализованный процесс и инвазивный рост



**Рис. 1.** Схема забора гистологического материала при подозрении на локальный рецидив после радикальной простатэктомии  
Fig. 1. Diagram of histological material sampling areas for suspected local recurrence after radical prostatectomy

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 17)  
Baseline characteristics of the patients included in the study (n = 17)

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                                                                | n  | %    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| Послеоперационная стадия Т:<br>Postoperative stage T:                                                                                                                                           |    |      |
| pT2a                                                                                                                                                                                            | 2  | 11,8 |
| pT2b                                                                                                                                                                                            | 4  | 23,5 |
| pT2c                                                                                                                                                                                            | 4  | 23,5 |
| pT3a                                                                                                                                                                                            | 5  | 29,4 |
| pT3b                                                                                                                                                                                            | 2  | 11,8 |
| Сумма баллов по шкале Глисона (G)<br>по результатам РПЭ:<br>Gleason score (G) based on RP results:                                                                                              |    |      |
| 5–6 (G <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                           | 9  | 53,0 |
| 7 (3 + 4), (4 + 3) (G <sub>2,3</sub> )                                                                                                                                                          | 4  | 23,5 |
| 8 (4 + 4) (G <sub>4</sub> )                                                                                                                                                                     | 4  | 23,5 |
| Инвазивный рост/перинеуральная<br>инвазия:<br>Invasive growth/perineural invasion:                                                                                                              |    |      |
| нет<br>no                                                                                                                                                                                       | 11 | 64,7 |
| да<br>yes                                                                                                                                                                                       | 6  | 35,3 |
| Максимальный уровень ПСА до РПЭ, нг/мл:<br>Maximum PSA level before RP, ng/mL:                                                                                                                  |    |      |
| <10                                                                                                                                                                                             | 11 | 64,7 |
| 10–20                                                                                                                                                                                           | 2  | 11,8 |
| >20                                                                                                                                                                                             | 4  | 23,5 |
| Группа риска NCCN:<br>NCCN risk group:                                                                                                                                                          |    |      |
| низкий риск<br>low risk                                                                                                                                                                         | 3  | 17,6 |
| промежуточный риск<br>intermediate risk                                                                                                                                                         | 4  | 23,5 |
| высокий риск<br>high risk                                                                                                                                                                       | 10 | 58,9 |
| Максимальный уровень ПСА при диагно-<br>стике рецидива, нг/мл:<br>Maximum PSA level at recurrence diagnosis, ng/mL:                                                                             |    |      |
| <1                                                                                                                                                                                              | 3  | 17,6 |
| 1–3                                                                                                                                                                                             | 11 | 64,7 |
| >3                                                                                                                                                                                              | 3  | 17,6 |
| Сумма баллов по шкале Глисона (G)<br>по результатам повторной биопсии<br>при диагностике рецидива:<br>Gleason score (G) according to the results<br>of repeated biopsy at recurrence diagnosis: |    |      |
| 5–6 (G <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                           | 6  | 35,3 |
| 7 (3 + 4), (4 + 3) (G <sub>2,3</sub> )                                                                                                                                                          | 6  | 35,3 |
| 8 (4 + 4) (G <sub>4</sub> )                                                                                                                                                                     | 5  | 29,4 |

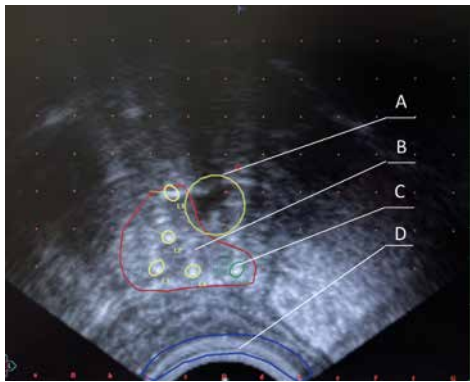
**Примечание.** РПЭ – радикальная простатэктомия; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.

**Note.** RP – radical prostatectomy; PSA – prostate-specific antigen; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

опухоли был определен лишь после гистологического исследования операционного материала. При этом только 2 пациентам была проведена послеоперационная ДЛТ на зону ложа предстательной железы и регионарных лимфатических узлов до суммарной дозы 60–66 Гр.

Сроки до развития биохимического рецидива варьировали от 4 до 84 мес (в среднем 22 мес). Интервал времени между РПЭ и сальважной HDR-БТ составил от 22 до 120 мес (в среднем 56 мес). Из 10 пациентов 7 больным не выполнялась лимфаденэктомия во время хирургического лечения. Андрогендепривационную терапию после гистологической верификации локального рецидива получали 16 из 17 больных. Через 1–3 мес после проведения сальважной HDR-БТ андрогендепривационная терапия отменялась. Необходимо отметить, что такая длительность между развитием биохимического рецидива и сальважной HDR-БТ обусловлена часто используемой выжидательной тактикой лечения больных с подозрением на биохимический рецидив РПЖ на амбулаторном этапе и применением андрогендепривационной терапии в постоянном или интермиттирующем режиме в качестве основного вида лечения. Помимо этого, сам диагностический комплекс, включающий мпМРТ органов таза, ПЭТ/КТ и промежуточную биопсию ложа предстательной железы, зачастую требует достаточно много времени, порой занимающего несколько месяцев.

На диагностическом этапе при проведении мпМРТ органов малого таза у 3 пациентов тканевой компонент опухоли не определялся. У 8 пациентов определялся очаг в остаточной ткани предстательной железы, у 3 – в области остаточной ткани семенных пузырьков. При морфологической оценке исследования биоптата ложа предстательной железы преобладал низкодифференцированный рак. Только у 6 из 17 больных рецидив опухоли был представлен высокодифференцированной аденокарциномой с суммой баллов по шкале Глисона 5–6. Во всех случаях дозиметрического планирования при проведении сальважной HDR-БТ учитывали данные комплексного обследования, включающие методы визуализации и промежуточную биопсию ложа предстательной железы. В случае отсутствия гистологической верификации локального рецидива пациенты исключались из исследования и переводились под динамическое наблюдение в зависимости от клинической картины рецидива. При несовпадении данных биопсии и данных методов визуализации (например, накопление радиофармацевтического препарата при позитронно-эмиссионной томографии в остаточной ткани правого семенного пузырька, а гистологически подтвержден рецидив в левом семенном пузырьке) в целевой объем облучения включали обе структуры. В случае отсутствия визуального тканевого компонента опухоли пациентам проводили промежуточную биопсию ложа пред-



**Рис. 2.** Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Этап оконтуривания зоны ложа предстательной железы с учетом расположения опухоли в нижнем правом квадранте относительно пузырно-уретрального анастомоза. В зону рецидивной опухоли имплантировано 5 интрастатов. A — уретра; B — зона опухоли с учетом данных промежностной биопсии; C — интрастаты; D — передняя стенка прямой кишки  
**Fig. 2.** Oncentra Prostate Nucletron planning system. The stage of delineating of the area of the prostate bed taking into account the location of recurrent tumor in the lower right quadrant relative to the vesicourethral anastomosis. 5 needles were implanted in the area of recurrent tumor. A — urethra; B — tumor area taking into account perineal biopsy data; C — needles; D — anterior wall of the rectum

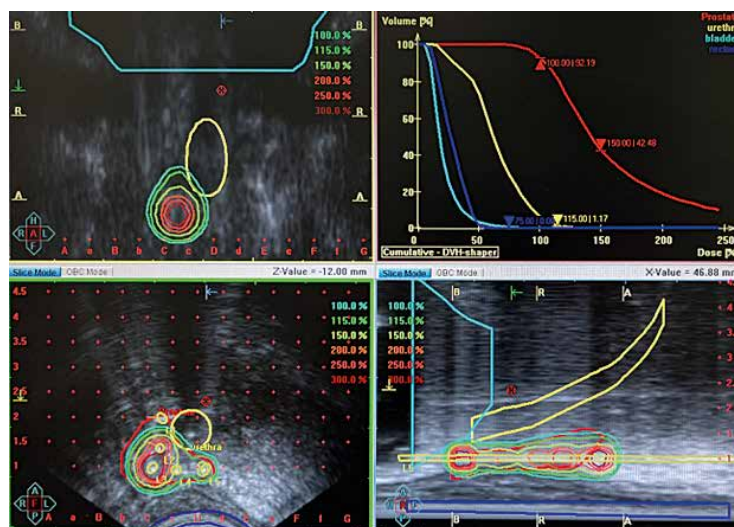
стательной железы с маркированием каждой точки забора биоматериала относительно пузырно-уретрального анастомоза. В случае гистологической верификации рецидива объем облучаемых тканей во время дозиметри-

ческого планирования определяли исключительно на основании данных, полученных при биопсии.

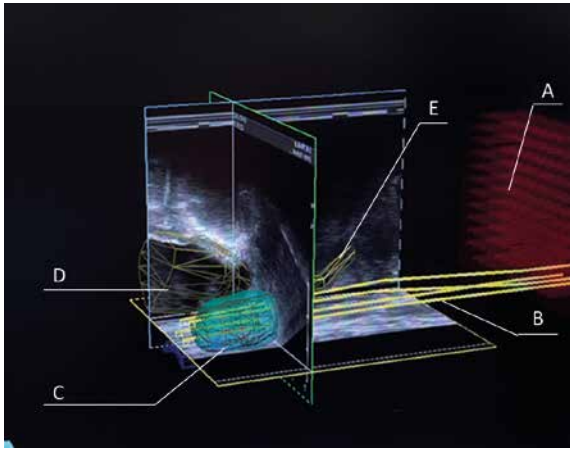
Брахитерапию высокой мощности дозы источником  $^{192}\text{Ir}$  проводили под спинномозговой анестезией на аппарате MicroSelectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. После получения результатов гистологического исследования биоптата ложа предстательной железы и сопоставления данных биопсии с данными магнитно-резонансной томографии и ПЭТ/КТ проводили имплантацию интрастатов в зону выявленного очага опухоли. Среднее количество интрастатов составляло 5–6. Такого количества обычно достаточно для создания фокального дозового покрытия зоны рецидивной опухоли (рис. 2).

После сканирования ложа предстательной железы с введенными интрастатами в область рецидивной опухоли проводили оконтуривание мишени и критических органов. Виртуальные интрастаты сопоставляли с реально расположенными в соответствии с их отклонением от пузырно-уретрального анастомоза и глубиной расположения. Далее проводили расчет предписанной дозы (рис. 3, 4).

Брахитерапию проводили в монорежиме на зону опухоли с учетом данных промежностной биопсии в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 15 Гр с 2-недельным перерывом между фракциями до сум-



**Рис. 3.** Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Изодозное распределение при фокальной брахитерапии высокой мощности дозы в зоне локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. PTV (планируемый объем мишени) 3 см<sup>3</sup>; D90 tumor (доза, приходящаяся на 90 % объема опухоли) 20,6 Гр; V100 tumor (объем опухоли, получающий 100 % от заданной дозы) 98,1 %; V150 tumor (объем опухоли, получающий 150 % от предписанной дозы) 36,7 %; D10 uretra (доза, приходящаяся на 10 % объема уретры) 10,3 Гр; V crit.uretra (объем уретры, получивший критическую дозу (110 % от заданной дозы)) 0 %; V crit.rectum (объем прямой кишки, получивший критическую дозу (70 % от заданной дозы)) 0 %; D10 rectum (доза, приходящаяся на 10 % объема передней стенки прямой кишки) 8,9 Гр  
**Fig. 3.** Oncentra Prostate Nucletron planning system. Isodose distribution for focal high-dose rate brachytherapy in the area of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. PTV (planned target volume) 3 cm<sup>3</sup>; D90 tumor (dose per 90 % of the tumor volume) 20.6 Gy; V100 tumor (tumor volume receiving 100 % of the given dose) 98.1 %; V150 tumor (tumor volume receiving 150 % of the prescribed dose) 36.7 %; D10 urethra (dose per 10 % of the urethral volume) 10.3 Gy; V crit.urethra (volume of the urethra that received a critical dose (110 % of the given dose)) 0 %; V crit.rectum (volume of the rectum that received a critical dose (70 % of the given dose)) 0 %; D10 rectum (dose per 10 % of the volume of the anterior wall of the rectum) 8.9 Gy



**Рис. 4.** Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Распределение 100 % предписанной дозы на зону локального рецидива после простатэктомии (3D-моделирование на основе данных ультразвукового исследования). А — координатная решетка; В — интрастаты; С — зона опухоли; D — мочевого пузыря; E — уретра

Fig. 4. Oncentra Prostate Nucletron planning system. Distribution of 100 % of the prescribed dose to the area of local relapse after prostatectomy (3D modeling based on ultrasound). A — template coordinate grid; B — needles; C — tumor zone; D — bladder; E — urethra

марной очаговой дозы (СОД) 30 Гр. Такая доза эквивалентна дозе ~141 Гр, подведенной обычным способом, — 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Биологически эффективная доза составила 330 Гр (при  $\alpha/\beta = 1,5$ ). Процент предписанной дозы на мишень (V100) составлял не менее 95 % (в среднем 97,1 %). Критическая доза на уретру и прямую кишку составила 110 и 70 % от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовали линейно-квадратичную модель. Такой режим облучения выбран нами, исходя из собственного опыта и рекомендаций Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению РПЖ в монорежиме, определяющих возможные схемы облучения в дозах 13–15 Гр за фракцию с интервалом 2 нед до СОД 26–30 Гр. Такие режимы фракционирования зарекомендовали себя как высокоэффективные с низким профилем токсичности и удобные как для лечащего врача, так и для пациента.

Рецидив или прогрессирование заболевания определяли как повышение уровня ПСА крови более чем на 0,2 нг/мл. Все пациенты, включенные в протокол исследования, после проведения сальважной HDR-БТ находились под динамическим наблюдением в виде контроля уровней общего ПСА и тестостерона в 1-й год 1 раз в 3 мес, далее 1 раз в 6 мес. Мультипараметрическую МРТ органов малого таза проводили 1 раз в 6 мес. ПЭТ/КТ выполняли при развитии биохимического рецидива.

Оценивали нарушения мочеиспускания путем анкетирования в соответствии с Международной систе-

мой суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International prostate syndrome system, IPSS), а также качество жизни, связанное с мочеиспусканием, по критериям QoL (Quality of life).

Ранние и поздние лучевые осложнения оценивали по общепринятым критериям RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Исследование одобрено независимым экспертным советом по вопросам медицинской этики при Российском научном центре рентгенорадиологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

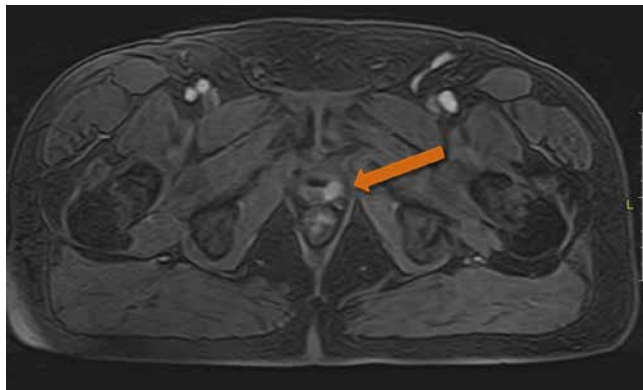
## Результаты

Медиана периода наблюдения составила 35,7 (24–54) мес. Общая выживаемость составила 100 %. ПСА-специфическая выживаемость — 88,2 %. За время наблюдения у 2 пациентов отмечен биохимический рецидив РПЖ на 21-м и 42-м месяце наблюдения. При дополнительной диагностике по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ПСМА у первого пациента через 21 мес выявлены метастазы в костях скелета и забрюшинных лимфатических узлах. У второго пациента при дополнительной диагностике локализация рецидива не обнаружена. Локальный контроль над опухолью, определяемый лабораторными показателями ПСА, тестостерона и данными мпМРТ, был достигнут у всех исследуемых больных.

Токсические реакции в исследуемой группе были незначительными. Острые генитоуринарные токсические реакции отмечались только I и II степеней в 47 и 5,8 % случаев соответственно. Отсроченные генитоуринарные токсические реакции наблюдались только I степени у 29,4 % пациентов. Тяжелых токсических реакций со стороны уретры и прямой кишки III–IV степеней не зафиксировано. Суммарный балл по IPSS в группе до проведения HDR-БТ и в последующие периоды после брахитерапии достоверно не отличался и составлял в среднем 4,6 (95 % доверительный интервал 3,2–5,6) и 4,76 (95 % доверительный интервал 3,5–5,8) соответственно. Недержание мочи в виде подтекания, требующего использования урологических прокладок, отмечено у 4 пациентов, при этом у 2 из них недержание мочи имело место до проведения брахитерапии. Тотального недержания мочи в группе не отмечено. Поздних осложнений в виде стриктур пузырно-уретрального анастомоза в наблюдаемой группе пациентов не зафиксировано.

## Клинический случай 1

**Пациенту П., 60 лет, по поводу РПЖ группы низкого риска прогрессирования (pT2cN0M0G1R—, инициальный уровень ПСА 4,8 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3)) в июне 2012 г. была выполнена РПЭ.**



**Рис. 5.** Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, динамическое контрастное усиление, 97-я секунда. В зоне цистуретрального анастомоза, в задних отделах слева, визуализируется очаг измененного магнитно-резонансного сигнала с ранним активным накоплением контрастного вещества, размером  $12 \times 7 \times 17$  мм (стрелка)

**Fig. 5.** Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis, dynamic contrast perception, 97th second. In the zone of cystourethral anastomosis, in the posterior sections on the left, a focus of altered magnetic resonance signal is visualized with early active accumulation of the contrast agent  $12 \times 7 \times 17$  mm in size (arrow)

**Результат гистологического исследования:** аденокарцинома в обеих долях, занимающая большую часть объема железы, с суммой баллов по шкале Глисона  $6 (3 + 3)$ , с перинеуральной инвазией. Лимфатические узлы без опухолевого роста.

Через год после операции у пациента было отмечено увеличение уровня ПСА до  $0,3$  нг/мл и в дальнейшем — его прогрессивный рост. В июне 2016 г. уровень ПСА составил  $3,04$  нг/мл.

Больной обратился в Российский научный центр рентгенодиагностики, где при дообследовании по данным мпМРТ и ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА слева от анастомоза был выявлен очаг, подозрительный на рецидив (рис. 5).

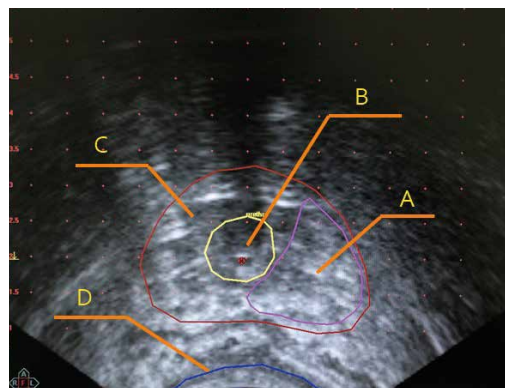
В сентябре 2016 г. пациенту была выполнена промежуточная биопсия ложа предстательной железы. Материал забран из 14 точек. В 4 из 14 точек слева от пузырно-уретрального анастомоза выявлен рецидив аденокарциномы, сумма баллов по шкале Глисона  $8 (4 + 4)$ . В 8 из 14 биоптатов получены клетки предстательной железы, что свидетельствует о нерадикально выполненной РПЭ.

С учетом гистологически подтвержденного локального рецидива РПЖ пациенту была выполнена HDR-БТ в монорежиме в РОД 15 Гр за 2 импланта, 2 фракции с интервалом 2 нед до СОД 30 Гр с эскалацией дозы в зоне выявленного опухолевого очага (рис. 6).

В 2016 г. пациенту было проведено 2 фракции HDR-БТ. В настоящее время (7 лет наблюдения) признаки рецидива отсутствуют.

## Клинический случай 2

**Пациенту М.,** 62 лет, в 2016 г. по поводу повышенного уровня ПСА до  $5,3$  нг/мл была выполнена биопсия предстательной железы. Результат гистологического исследования: аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона  $6 (3 + 3)$  в 2 долях. После комплексного обследования установлен



**Рис. 6.** Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Этап оконтуривания зоны ложа предстательной железы с обрисовкой расположения опухоли, выявленной по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и промежностной биопсии ложа предстательной железы. А — зона опухоли; В — простатическая часть уретры; С — зона ложа предстательной железы; D — передняя стенка прямой кишки

**Fig. 6.** Oncentra Prostate Nucletron planning system. The stage of delineating of the area of the prostate bed and outlining tumor location identified by multiparametric magnetic resonance imaging and perineal biopsy of the prostate bed. A — tumor area; B — prostatic part of the urethra; C — area of the prostate bed; D — anterior wall of the rectum

клинический диагноз: РПЖ группы промежуточного риска, сT2cN0M0G1. В 2017 г. пациенту была выполнена роботическая простатэктомия. Данные гистологического исследования: аденокарцинома предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона  $8 (4 + 4)$ , с распространением на семенные пузырьки. Хирургический край отрицательный. В удаленных лимфатических узлах без опухолевого роста. Надир ПСА составил  $0,1$  нг/мл.

В октябре 2019 г. у пациента был отмечен рост уровня ПСА до  $0,94$  нг/мл. В октябре 2020 г. уровень ПСА составлял  $5,7$  нг/мл. При мпМРТ и ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА был выявлен рецидив опухоли в семенном пузырьке слева (рис. 7).



**Рис. 7.** Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза. Вблизи левого мочеточника в зоне дистальных отделов семенных пузырьков слева визуализируется очаг измененного магнитно-резонансного сигнала с ранним активным накоплением контрастного вещества размером  $15 \times 16$  мм (стрелка)

**Fig. 7.** Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis. Near the left ureter in the area of the distal seminal vesicles on the left, a focus of altered magnetic resonance signal is visualized with early active accumulation of the contrast agent  $15 \times 16$  mm in size (arrow)

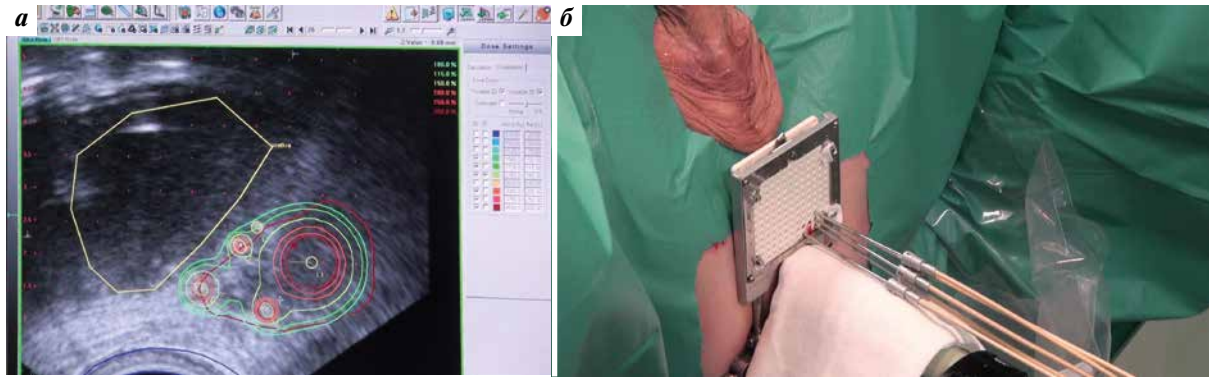


Рис. 8. Этап проведения фокальной брахитерапии высокой мощности дозы на зону выявленного очага: а — планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Этап дозиметрического планирования. Распределение дозы в области выявленной опухоли; б — в видимый тканевый компонент опухоли имплантировано 4 интрастата, к которым подсоединены шланги, доставляющие микроисточник

Fig. 8. The stage of conducting focal high-dose rate brachytherapy on the area of the identified focus: а — Oncentra Prostate Nucletron planning system. Stage of dosimetric planning. Dose distribution in the area of the detected tumor; б — 4 needles are implanted into the visible tissue component of the tumor, with connected hoses delivering the microsource

Пациент обратился в Российский научный центр рентгенорадиологии.

На первом этапе пациенту была выполнена биопсия ложа предстательной железы и выявленного очага промежностным доступом под спинальной анестезией. В ложе предстательной железы злокачественных клеток не выявлено. В очаге, выявленном по данным мпМРТ и ПЭТ/КТ, подтвержден локальный рецидив, представленный аденокарциномой, сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5).

Пациенту начата андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В декабре 2020 г. была проведена HDR-БТ на зону выявленного очага в РОД 15 Гр в 2 фракции с интервалом 2 нед (рис. 8).

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением.

### Обсуждение

В настоящее время существует ограниченное количество исследований, посвященных локальным рецидивам РПЖ, особенно после РПЭ. По всей видимости, это связано с множеством подходов в разных клиниках мира, опытом специалистов, предпочтениями врачей к различным тактикам терапии, а не с ограниченным числом больных. Радиотерапия является основным видом воздействия на локальный рецидив РПЖ. При этом благодаря последним достижениям в области методов визуализации и лучевой терапии стало возможным выявлять и воздействовать высокими дозами на небольшие очаги в органах малого таза.

Современные рекомендации по отбору пациентов для проведения сальважной брахитерапии при локальном рецидиве РПЖ после ранее выполненной РПЭ неоднородны. NCCN рекомендует проведение сальважной брахитерапии низкой и высокой мощности

дозы при гистологически верифицированном рецидиве РПЖ и отсутствии регионарного и отдаленного метастазирования [19]. Европейская ассоциация урологов рассматривает сальважную брахитерапию как высокоэффективный метод спасительного лечения с относительно низким профилем токсичности только при рецидивах после лучевых методов лечения [20]. В клинических рекомендациях РПЖ, утвержденных Минздравом России, отмечено, что проведение сальважной брахитерапии показано пациентам после не радикально выполненной простатэктомии [21]. При этом предпочтение отдается именно HDR-БТ. Ни в одних клинических рекомендациях не указаны предпочтительные дозы за фракцию, поскольку больших клинических многоцентровых рандомизированных исследований еще не проводилось.

Несмотря на данные международных рекомендаций по лечению РПЖ, пациенты с подозрением на рецидив после РПЭ зачастую получают андрогендепривационную терапию [13, 22]. Часть пациентов с подозрением на локальный рецидив после РПЭ подвергаются ДЛТ на область анастомоза и регионарных лимфатических узлов, что, в свою очередь, сопряжено с развитием поздних лучевых осложнений II степени и более (до 30 %) за счет включения в объем облучения всей зоны шейки мочевого пузыря и зоны пузырно-уретрального анастомоза [23].

На сегодняшний день спасительная ДЛТ является общепризнанным вариантом лечения при биохимическом рецидиве или локальном рецидиве после РПЭ с 5-летним биохимическим контролем до 60 % [24]. В свою очередь, это говорит о том, что примерно у 40 % пациентов данной когорты либо развивается повторный локальный рецидив вследствие недостаточной дозы облучения, либо происходит системное прогрессирование.

При этом в случае раннего выявления отдаленного метастазирования применение спасительной радиотерапии нецелесообразно, а в случае повторного локального рецидива необходим поиск методик увеличения дозы в области рецидива при сохранении низкого профиля токсичности.

Брахитерапия высокой мощности дозы с режимами экстремального гиподифракционирования является высококонформным методом радиотерапии, позволяющим доставить ультравысокие дозы облучения в заданные объемы ткани. Резкий градиент снижения дозы обеспечивает щадящее воздействие на критические органы, что позволяет применять технологию HDR-БТ при небольших очагах опухоли, интимно прилежащих к слизистой оболочке мочевого пузыря или передней стенки прямой кишки. При четком определении очага рецидивной опухоли и ее гистологической верификации технически создается возможность воздействовать исключительно на зону рецидива и избежать облучения всей зоны ложа предстательной железы, что, в свою очередь, обеспечивает перспективу снижения токсичности лучевого лечения.

Большинство исследований, посвященных салыважной HDR-БТ, включают небольшие группы пациентов и имеют непродолжительный период наблюдения. Надо отметить, что в основном все исследователи отмечают низкую токсичность применения HDR-БТ, особенно у пациентов, которым ранее не проводились лучевые методы лечения. В том случае, если больным после РПЭ применялась ДЛТ, эффективность салыважной HDR-БТ была снижена. Так, Т. Sogor и соавт. опубликовали результаты эффективности салыважной HDR-БТ после РПЭ с последующей ДЛТ на зону ложа предстательной железы у 10 пациентов. Среднее время наблюдения составило 34 мес. Биохимический рецидив был выявлен у 4 пациентов, у 4 пациентов отмечался продолженный рост опухоли, у 1 — отдаленные метастазы [25].

В данной работе нами предложено применение HDR-БТ как технологии усиления дозы на выявленный очаг рецидива после РПЭ. Одним из важных условий выполнения салыважной HDR-БТ мы считаем тщательную диагностику, включающую ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ - или  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА, мПМРТ органов таза, промежуточную биопсию ложа предстательной железы и семенных пузырьков. Такой диагностический алгоритм позволяет максимально исключить наличие отдаленного метастазирования и определить зону очага опухоли даже в случае, если методы визуализации не информативны. Кроме этого, в обязательном порядке учитываются такие прогностические данные, как инициальный уровень ПСА, гистологическое заключение после хирургического лечения (сумма баллов по шкале Глисона, характеристика положительного края и/или положительных лимфатических узлов при их

наличии), сроки развития рецидива, скорость прироста уровня ПСА при фиксации биохимического рецидива, анамнез применения андрогендепривационной терапии. Необходимо принимать во внимание функциональный статус пациента, который включает варианты недержания мочи, скоростные показатели уродинамики нижних мочевых путей, объем мочевого пузыря. С каждым пациентом должен быть обсужден вопрос о повышенном риске недержания мочи после брахитерапии (особенно если эпизоды недержания мочи сохраняются у больного в том или ином виде после РПЭ), а также развития стриктур в зоне пузырно-уретрального анастомоза. Надо отметить, что, по нашему опыту, при развитии биохимического рецидива нецелесообразно применять андрогендепривационную терапию до окончания диагностического этапа в полном его объеме. Исходя из проведенного анализа, мы выявили, что у пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами неэффективности лечения явились наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ( $p = 0,003$ ), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 мес после основного лечения ( $p = 0,001$ ) и рост уровня ПСА крови выше 6 нг/мл при регистрации биохимического рецидива ( $p = 0,002$ ).

В нашем исследовании мы получили обнадеживающие результаты лечения. Периферическая доза, которая доставлялась до выявленного очага при HDR-БТ, эквивалентна 140–150 Гр при стандартном облучении. Однако нужно отметить, что у большинства пациентов в исследовании (у 14 из 17 больных) удалось избежать облучения всей зоны анастомоза и провести фокальное облучение выявленного очага. При таком режиме планирования, когда создается возможность фокально воздействовать на очаг опухоли с применением 3–5 интрастатов, доза в очаге значительно превышает периферическую расчетную дозу и может достигать 25–30 Гр за 1 фракцию. При этом после РПЭ радиобиология злокачественных клеток зачастую не изменена и проведение HDR-БТ имеет более благоприятный прогноз, чем при применении тех же доз, но при рецидивах после ранее проведенной радиотерапии. Таким образом, неудача при применении HDR-БТ может быть преимущественно в тех случаях, когда допущена ошибка на этапе диагностики. В единичных случаях проблема доставки заданной дозы облучения к очагу может быть связана с глубиной расположения и мобильностью выявленной опухоли. При этом во всех случаях в нашем исследовании удалось добиться локального контроля.

Несмотря на ограничения текущего исследования, включая небольшое число пациентов и относительно короткие сроки наблюдения, HDR-БТ следует рассматривать как перспективный метод лечения локальных рецидивов после РПЭ, особенно при наличии у пациента макроскопически определяемого компонента

опухоли. Рекомендуются провести дальнейшие клинические исследования для изучения роли HDR-БТ в лечении локальных рецидивов после РПЭ.

### Заключение

Брахитерапия высокой мощности дозы — безопасный и эффективный вариант спасительного лечения при локальном рецидиве РПЖ после ранее выполненной РПЭ.

Помимо технологии проведения брахитерапии немало важным является диагностический этап, обеспечивающий визуализацию точного расположения рецидивной опухоли. Для того чтобы сделать более убедительные выводы об эффективности и отдаленной токсичности предложенной стратегии лечения локальных рецидивов после РПЭ, требуется проведение исследований с большим числом пациентов и более длительным наблюдением.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
2. Huang J., On-Ting Chan E., Liu X. et al. Global trends of prostate cancer by age, and their associations with Gross Domestic Product (GDP), Human Development Index (HDI), smoking, and alcohol drinking. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21(4):e261–70. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.02.003
3. Roberts M.J., Chatfield M.D., Hruby G. et al. Event-free survival after radical prostatectomy according to PSMA PET and EAU Biochemical Recurrence Risk Groups. *BJU Int* 2022;130(Suppl 3): 32–9. DOI: 10.1111/bju.15762
4. Петровский Н.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. и др. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Урология* 2017;(4):85–90. DOI: 10.18565/urol.2017.4.85-90
5. Petrovskii N.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Urologiya = Urologia* 2017;(4):85–90. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.4.85-90
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7. DOI: 10.1001/jama.281.17.1591
7. Moreira D.M., Presti J.C., Aronson W.J. et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol* 2009;182(5):2250–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.022
8. Preisser F., Chun F.K.H., Pompe R.S. et al. Persistent prostate-specific antigen after radical prostatectomy and its impact on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2019;76(1):106–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.048
9. Sugino F., Nakane K., Kawase M. et al. Biochemical recurrence after chemohormonal therapy followed by robot-assisted radical prostatectomy in very-high-risk prostate cancer patients. *J Robot Surg* 2023;17(5):2441–9. DOI: 10.1007/s11701-023-01670-3
10. Le Guevelou J., Magne N., Counago F. et al. Stereotactic body radiation therapy after radical prostatectomy: current status and future directions. *World J Urol* 2023;41(11):3333–44. DOI: 10.1007/s00345-023-04605-7
11. Falagarío U.G., Abbadi A., Remmers S. et al. Biochemical recurrence and risk of mortality following radiotherapy or radical prostatectomy. *JAMA Netw Open* 2023;6(9):e2332900. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.32900
12. Furrer M.A., Sathianathan N., Gahl B. et al. Oncological outcomes after attempted nerve-sparing radical prostatectomy (NSRP) in patients with high-risk prostate cancer are comparable to standard non-NSRP: a longitudinal long-term propensity-matched single-centre study. *BJU Int* 2024;133(1):53–62. DOI: 10.1111/bju.16126
13. Ploussard G., Fossati N., Wiegel T. et al. Management of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol Oncol* 2021;4(2): 150–69. DOI: 10.1016/j.euo.2021.01.001
14. Buchser D., Gomez-Iturriga A., Melcon I. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for histologically confirmed macroscopic local relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(6):477–83. DOI: 10.5114/jcb.2016.64441
15. Petersen P.M., Cook A.D., Sydes M.R. et al. Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: analysis of toxicity by dose-fractionation in the RADICALS-RT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;117(3):624–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.032
16. Benziane-Ouaritini N., Zilli T., Giraud A. et al. Prostatectomy bed image-guided dose-escalated salvage radiotherapy (SPIDER): an international multicenter retrospective study. *Eur Urol Oncol* 2023;6(4):390–8. DOI: 10.1016/j.euo.2023.02.013
17. Thompson I.M., Valicenti R.K., Albertsen P. et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190(2):441–9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.032
18. Morton G., McGuffin M., Chung H.T. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiation Oncol* 2020;146:90–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.009
19. Johansson B., Olsén J.S., Karlsson L. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: long-term experience of Swedish single-center. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(3):245–53. DOI: 10.5114/jcb.2021.105846
20. NCCN guidelines insights. Prostate cancer, version 1.2023. Available at: <https://education.nccn.org>.
21. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
22. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы, 2021–2022–2023 (20.01.2023). Доступно по: <http://disuria.ru>. Clinical guidelines. Prostate cancer, 2021–2022–2023 (20.01.2023). Available at: <http://disuria.ru>. (In Russ.).
23. Strouthos I., Karagiannis E., Zamboglou N., Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;5(1):e1450. DOI: 10.1002/cnr2.1450
24. Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I. et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1341–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
25. Staal F.H.E., Janssen J., Brouwer C.L. et al. Phase III randomised controlled trial on PSMA PET/CT guided hypofractionated salvage prostate bed radiotherapy of biochemical failure after radical prostatectomy for prostate cancer (PERYTON-trial): study protocol. *BMC Cancer* 2022;22(1):416. DOI: 10.1186/s12885-022-09493-5
26. Soror T., Melchert C., Rades D. et al. Salvage high-dose-rate interventional radiotherapy (brachytherapy) for locally relapsed prostate cancer after radical prostatectomy and subsequent external irradiation. *J Contemp Brachytherapy* 2023;15(3):159–65. DOI: 10.5114/jcb.2023.128845

#### Вклад авторов

В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования;

А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи;

А.Г. Дзидзария: анализ полученных данных;

А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ результатов, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

V.A. Solodkiy: developing the research design;

A.Yu. Pavlov: developing the research design, article scientific editing;

A.G. Dzidzaria: analysis of the obtained data;

A.D. Tsibulskii: obtaining data for analysis, analysis of results, statistical analysis of the obtained data, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>

А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskii: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>

**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 независимым экспертным советом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России. Протокол № 61/2014 от 27.01.2014.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the independent expert council on biomedical ethics of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 61/2014 dated 27.01.2014.

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

# Радикальная цистэктомия с внебрюшинным расположением искусственного мочевого пузыря

**В.Н. Дубровин**

ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница»; Россия, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33;  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Татарстан, 420012  
Казань, ул. Бутлерова, 49

**Контакты:** Василий Николаевич Дубровин [vndubrovin@mail.ru](mailto:vndubrovin@mail.ru)

Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. Операция является технически сложным хирургическим вмешательством, после которого встречаются различные осложнения, в том числе со стороны органов желудочно-кишечного тракта, такие как кишечная непроходимость, спаечная болезнь брюшины и др. Применение внебрюшинного доступа при радикальной цистэктомии с экстраперитонеальным расположением искусственного мочевого пузыря у тщательно отобранных пациентов уменьшает количество абдоминальных послеоперационных осложнений, улучшает результаты ближайшего послеоперационного периода. Приведен обзор литературы, в котором представлены результаты использования внебрюшинного доступа в сравнении с другими вариантами хирургических доступов при проведении радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря. Указано, что внебрюшинный доступ при этой операции и ранее применялся отечественными урологами.

**Ключевые слова:** радикальная цистэктомия, искусственный мочевой пузырь, внебрюшинный доступ

**Для цитирования:** Дубровин В.Н. Радикальная цистэктомия с внебрюшинным расположением искусственного мочевого пузыря. Онкоурология 2023;19(4):97–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-97-103>

## Radical cystectomy with extraperitoneal location of an artificial bladder

**V.N. Dubrovin**

Mari El Republican Clinical Hospital; 33 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037, Russia;  
Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

**Contacts:** Vasilii Nikolaevich Dubrovin [vndubrovin@mail.ru](mailto:vndubrovin@mail.ru)

Radical cystectomy remains the “golden standard” for treatment of patients with invasive bladder cancer. The operation is a technically complex surgical intervention after which there are various complications, including gastrointestinal complications such as intestinal obstruction, peritoneal adhesive disease and others. The use of extraperitoneal access for radical cystectomy with an extraperitoneal location of the artificial bladder in carefully selected patients reduces the number of abdominal postoperative complications and improves results in the immediate postoperative period. A literature review is presented which outlines the results of using extraperitoneal approach in comparison with other options for surgical approaches when performing radical cystectomy with intestinal bladder plastic surgery. It is noted that extraperitoneal access during this operation was previously used by Russian urologists.

**Keywords:** radical cystectomy, artificial neobladder, extraperitoneal approach

**For citation:** Dubrovin V.N. Radical cystectomy with extraperitoneal location of an artificial bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(4):97–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-97-103>

## Введение

Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой современной онкологии. Он составляет 2,8 % всех злокачественных новообразований в России. В 2020 г. диагноз впервые был установлен в 15 312 случаях, заболеваемость составила 10,44 на 100 тыс. населения при ежегодном приросте 1,92 % [1]. Мышечно-инвазивная форма рака мочевого пузыря составляет до 30 % случаев заболевания и обычно считается показанием к оперативному лечению.

Радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией многие годы остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. При этом операция является сложной и тяжелой для пациента, не исключает возможных осложнений в послеоперационном периоде, требует высокой подготовки операционной бригады, большого и не сразу приобретаемого опыта, значительных финансовых затрат, особенно при возникновении осложнений.

Важную проблему в лечении пациентов, которым показана радикальная цистэктомия, представляет необходимость деривации мочи после операции. Как правило, само удаление мочевого пузыря с соблюдением необходимых требований онкологии — это только первый этап операции; вторым подчас более сложным этапом является отведение мочи. Для этого применяется большое количество методов, в основном с использованием различных отделов желудочно-кишечного тракта для формирования резервуара для мочи. Из них наиболее функциональным методом является ортотопическая пластика мочевого пузыря с использованием участка тонкой или толстой кишки. При любом варианте операции наблюдаются различные осложнения в раннем послеоперационном периоде, в том числе со стороны органов желудочно-кишечного тракта, в основном связанные с этапом формирования искусственного мочевого пузыря из кишечного сегмента. Продолжается поиск методов снижения частоты послеоперационных осложнений у больных после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря [2, 3].

**Цель работы** — анализ данных литературы о внебрюшинной радикальной цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией и внебрюшинном расположении кишечного неопистиса.

## Материалы и методы

В базах данных Scopus, MedLine, Web of Science, PubMed и архиве Казанского медицинского журнала был проведен поиск публикаций, посвященных историческим аспектам и современному состоянию проблемы использования хирургического доступа для проведения радикальной цистэктомии с экстраперитонеальной кишечной пластикой мочевого пузыря.

## Обзор литературы

Первое сообщение об экспериментальном создании искусственного мочевого пузыря было представлено в 1888 г. Tizzoni и Foggi, которые успешно выполнили ортотопическую реконструкцию мочевого пузыря изолированным сегментом подвздошной кишки у здоровой собаки. Наблюдая за животным в течение 2 мес, авторы отмечали хорошее удержание мочи, однако данные дальнейшего наблюдения не были представлены, что впоследствии привело к переоценке результатов применения нерассеченного кишечного сегмента для замещения мочевого пузыря [4].

Клиническое применение метода пришло позже, в 1951 г. R. Couvelaire опубликовал первые результаты формирования искусственного мочевого пузыря из U-образного тонкокишечного сегмента, анастомозированного с уретрой у мужчины [5]. M. Camey и A. Le Duc, развив идею, в 1979 г. доложили о 25-летнем использовании метода ортотопической цистопластики, который впоследствии получил название Camey-I [6].

В последующем развитии методов уродеривации было предложено большое количество вариантов кишечной пластики с использованием различных отделов желудочно-кишечного тракта и модификаций формирования искусственного мочевого пузыря. В результате многих исследований было доказано функциональное преимущество ортотопической пластики с созданием кишечного резервуара низкого давления, что достигается рассечением кишечного сегмента. Среди большого количества авторских методов наиболее популярными стали те, которые характеризуются простотой исполнения и универсальностью, возможностью применения в большинстве клинических случаев.

Какими бы ни были методы кишечной деривации мочи для радикальной цистэктомии, лимфаденэктомии, выделения кишечного сегмента, наложения межкишечного анастомоза, уретеро-кишечных и кишечно-уретрального анастомозов, большинство авторов применяют широкую срединную лапаротомию, к преимуществам которой относятся надежная ревизия органов брюшной полости и возможность обнаружить какие-либо не выявленные при дооперационном обследовании заболевания органов брюшной полости. Однако при широкой лапаротомии увеличивается риск развития осложнений, связанных с вмешательством на органах брюшной полости, таких как спаечная кишечная непроходимость, перитонит, эвентрация кишечника и др. [7–9].

Среди целого ряда возможных проблем после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря наиболее часто встречаются осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта. По мнению M. Vartolomei и соавт., нарушение перистальтики и послеоперационный парез кишечника — наиболее опасные осложнения операции. Авторы свя-

зывают их с травматизацией кишечника разнообразными агентами, а именно с воздействием на серозную оболочку кишечника воздуха операционной, операционного материала (салфеток, пеленок, применяемых для укрытия кишечника во время операции), контактом петель кишечника со стенкой таза, не покрытой брюшиной, агрессивными манипуляциями на кишечнике, что может вызывать воспалительную реакцию, в результате которой развиваются спаечный процесс, снижение перистальтики кишечника, кишечная непроходимость и последующие осложнения, такие как несостоятельность кишечного анастомоза и перитонит [10, 11].

В случаях несостоятельности мочеточниково-кишечных и кишечно-уретральных анастомозов воздействие мочи на кишечник также обладает неблагоприятным эффектом, приводит к воспалительным изменениям, дополнительным повреждениям серозной оболочки кишечника, что является еще одним фактором развития спаечной болезни брюшины и кишечной непроходимости. В раннем послеоперационном периоде после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря кишечная непроходимость — наиболее частое послеоперационное осложнение, развивающееся у 23 % пациентов. Она является причиной релапаротомий, необходимость в которых возникает в 10,2 % случаев, создавая предпосылки для увеличения числа неблагоприятных исходов лечения рака мочевого пузыря [12].

Неоспоримые преимущества отмечены при использовании малоинвазивных, лапароскопических методов хирургического лечения больных раком мочевого пузыря, которым требуется радикальная цистэктомия и деривация мочи с использованием кишечной пластики мочевого пузыря. Имеется большое количество публикаций об успешном применении лапароскопической и робот-ассистированной радикальной цистэктомии с экстраперитонеальным или интраперитонеальным созданием ортотопического кишечного резервуара. Авторы убедительно доказывают эффективность малоинвазивного доступа в сравнении с широкой лапаротомией от мечевидного отростка до лонного сочленения и указывают, что при этой операции наблюдаются меньшая травматизация органов брюшной полости, меньшее количество осложнений, ранняя реабилитация, лучший косметический эффект и др. Однако при несомненных преимуществах ближайших послеоперационных результатов при использовании видеоэндоскопических доступов в многочисленных исследованиях лапароскопическая, робот-ассистированная радикальная цистэктомия с кишечной деривацией мочи и традиционная открытая техника не показали значимой разницы в отдаленных онкологических результатах [13–15].

При этом все авторы признают, что радикальная цистэктомия с использованием любого чрезбрюшинного доступа остается сложной и продолжительной

операцией и даже при использовании видеоэндоскопического варианта сохраняется значительное число послеоперационных осложнений. По мнению L. Lenfant и соавт., частота осложнений, связанных с нарушением функции кишечника при таких операциях, достигает 40–44 % [16, 17].

Стремление уменьшить количество осложнений со стороны органов брюшной полости натолкнуло авторов на идею проводить радикальную цистэктомию с кишечной пластикой мочевого пузыря с минимальным вмешательством в брюшную полость. В 1999 г. J. Kulkarni и соавт. опубликовали первые результаты применения экстраперитонеального доступа для проведения радикальной цистэктомии у 50 пациентов с раком мочевого пузыря стадии T1–2, ранее не оперированных на органах брюшной полости. В процессе операции авторы производили нижнесрединный разрез между лонным сочленением и пупком, не вскрывая брюшную полость с целью удержать петли тонкого кишечника вдали от операционного поля во время манипуляций с мочевым пузырем, выделяли подвздошные сосуды, тазовые отделы мочеточников, выполняли тазовую лимфаденэктомию, выделение мочевого пузыря от уретры, который ретроградно удаляли с частью брюшины, покрывающей мочевой пузырь. Далее выводили в малый таз сегмент тонкого кишечника для формирования неоцистиса, при этом мочевые и кишечный анастомозы были изолированы сохраненными листками брюшины. Авторы отметили уменьшение послеоперационных осложнений в виде пареза кишечника и кишечной непроходимости [18]. J. Kulkarni и соавт. в ретроспективном сравнительном исследовании результатов применения различных хирургических доступов при лечении рака мочевого пузыря включили 360 пациентов, из них 180 — в группу экстраперитонеального и 180 — в группу трансперитонеального доступа при радикальной цистэктомии и кишечной пластике мочевого пузыря. Авторы отметили, что общая частота ранних осложнений была сопоставима в обеих группах — 52 и 58 %, но кишечная непроходимость наблюдалась реже в группе экстраперитонеального доступа — у 9 (5 %) и 25 (15,8 %) пациентов соответственно ( $p = 0,08$ ). Частота повторных операций также была в пользу экстраперитонеального доступа — 6,1 и 12 % соответственно, а количество случаев лимфоцеле при внебрюшинном доступе было больше — 2,8 % против 0,6 % при трансабдоминальном доступе [19].

B. Roth и соавт., предполагая получить преимущества внебрюшинного расположения кишечного сегмента после радикальной цистэктомии, в проспективном рандомизированном исследовании сравнили результаты 100 операций с использованием внебрюшинного доступа и 100 — с применением чрезбрюшинного доступа и установили, что после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой простое восста-

новление брюшины, изолирующей брюшную полость от искусственного мочевого пузыря, приводит к уменьшению болевого синдрома и необходимости в анестезии, более быстрому восстановлению функции кишечника и снижению частоты осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта [12].

В других исследованиях, изучающих возможности внебрюшинного доступа при проведении радикальной цистэктомии, при сравнении времени операции, госпитализации, объема интраоперационной кровопотери большинство авторов не отметили существенного преимущества внебрюшинного доступа по сравнению с трансабдоминальным, но значимыми оказались сокращение сроков восстановления перистальтики кишечника, уменьшение случаев кишечной непроходимости. При использовании внебрюшинного доступа кишечная непроходимость была отмечена в 4,2–13,7 % случаев, тогда как при традиционном доступе — в 10,0–21,3 %, независимо от того, была выполнена кишечная пластика мочевого пузыря в ортотопическом варианте или с формированием кондуита. В большинстве случаев явления кишечной непроходимости удавалось разрешить консервативными мероприятиями. Проведение релапаротомии при внебрюшинном доступе потребовалось в 0–1,7 %, при трансабдоминальном доступе — в 2,5–7,6 % случаев, еще в 3,8 % случаев поводом для релапаротомии стала эквентрация кишечника при трансперитонеальном хирургическом доступе [20–22].

При оценке качества лимфодиссекции при внебрюшинном и внутрибрюшинном доступах не отмечено различий в количестве удаленных лимфатических узлов. При этом оказалось, что выполнение лимфодиссекции в пределах наружных и внутренних подвздошных сосудов, obturatorной ямки и пресакральной области при внебрюшинном доступе легче и занимает меньше времени, чем при внутрибрюшинном. Однако для хирургов было очевидно, что при необходимости выполнения суперрасширенной лимфодиссекции без более широкого вскрытия брюшной полости сделать ее невозможно. Количество случаев лимфоцеле при внебрюшинном доступе встречалось чаще — в 0–12,5 % случаев, тогда как при лапаротомии — в 0–3,0 %, что авторы объяснили всасыванием лимфы поверхностью брюшины в свободной брюшной полости. Однако частота пункций лимфоцеле при внебрюшинной операции была невелика — до 1,1 % [23, 24].

Несомненным ограничением для внебрюшинного доступа явилось наличие изменений регионарных лимфатических узлов и брюшины, покрывающей стенку мочевого пузыря. В таких случаях необходимо было принять решение о расширении объема иссечения брюшины и объема лимфодиссекции [12]. Настораживающим моментом при применении внебрюшинного доступа является опасность наличия опухолевых клеток на оставшейся части брюшины, покрывающей

мочевой пузырь. Большинство исследователей предпочитали удалять мочевой пузырь с частью брюшины, что предотвращало опасность оставления участка возможного прорастания опухоли. Y. Zhu и соавт. провели исследование биоптатов брюшины, покрывающей мочевой пузырь, у 136 пациентов с различными стадиями рака мочевого пузыря, локализацией опухолевого процесса, состоянием регионарных лимфатических узлов и определили, что ни у одного пациента со стадией заболевания T1–2 не было поражения брюшины, покрывающей мочевой пузырь. Авторы сделали заключение, что таким методом можно оперировать тщательно отобранных больных со стадией заболевания не более T2 без поражения тазовых лимфатических узлов и при локализации поражения стенки мочевого пузыря вдали от верхней его части [25].

При сравнении результатов применения различных видеоэндоскопических доступов в исследовании Y. Zhang и соавт. из 48 пациентов, подвергшихся лапароскопической радикальной цистэктомии из внебрюшинного доступа, положительный хирургический край был обнаружен у 6,3 % больных, а при использовании трансабдоминального лапароскопического доступа — у 7,7 % ( $p > 0,999$ ), но авторы не указали, был ли обнаружен положительный край в области брюшины, покрывающей мочевой пузырь [26].

Преимущества использования внебрюшинного доступа отмечены у пожилых пациентов. Так, C. De Nunzio и соавт. 30 пациентам в возрасте 86,6 (83–92) года при высоком риске эндотрахеального наркоза выполнили таким доступом радикальную цистэктомию с уретрокутанеостомией под спинальной и эпидуральной анестезией. В результате осложнения наблюдали в 13 % случаев, послеоперационная смертность составила 3,3 %, остальные пациенты были живы через 9 мес наблюдения [27]. Таким же видом анестезии успешно воспользовались A. Khawaja и соавт., которые 32 больным в возрасте 74,5 (70–83) года выполнили радикальную цистэктомию и кишечную пластику мочевого пузыря в виде ортотопического варианта или кондуита [28].

Неплохие результаты применения экстраперитонеального доступа для цистэктомии натолкнули группу авторов во главе с J. Zhao провести сравнение лапароскопической и открытой экстраперитонеальной радикальной цистэктомии с кишечной пластикой по интраоперационным параметрам, частоте послеоперационных осложнений, отдаленным онкологическим результатам. Оказалось, что по большинству параметров экстраперитонеальная радикальная цистэктомия не уступает лапароскопической. Применение лапароскопического доступа в сравнении с внебрюшинным показало снижение объема кровопотери (278 мл против 356 мл;  $p = 0,017$ ), однако лапароскопическая цистэктомия была связана с большим временем операции (349 мин против 316 мин;  $p = 0,022$ ). Частота случаев

кишечной непроходимости существенно не отличалась и составила 7,3 % (3 из 41) и 7,5 % (4 из 53;  $p = 0,966$ ) соответственно. Не выявлено различий в частоте необходимости переливания крови, выраженности болевого синдрома, сроках восстановления функции кишечника. При среднем сроке наблюдения 28,7 (3–62) мес не наблюдалось существенных различий в 3-летней общей и онкоспецифической выживаемости. Таким образом, результаты открытого экстраперитонеального и лапароскопического доступа оказались сравнимы [29].

В нерандомизированном исследовании результатов применения экстраперитонеального ( $n = 19$ ) и трансперитонеального ( $n = 21$ ) лапароскопического доступа L. Feng и соавт. показали, что при сопоставимых исходных параметрах пациентов не было существенной разницы в продолжительности операции, объеме кровопотери, проявлениях болевого синдрома, числе удаленных лимфатических узлов во время операции и количестве случаев положительного хирургического края. При экстраперитонеальном лапароскопическом доступе исследователи не наблюдали случаев пареза кишечника, тогда как при чрезбрюшинном лапароскопическом доступе он встречался в 9,5 % случаев; уменьшились время восстановления функции кишечника и общее количество осложнений при экстраперитонеальном доступе в сравнении с трансперитонеальным (24,8 % против 40,4 %;  $p = 0,006$ ) [30].

Н. Yang и соавт. в 2023 г. сравнили результаты экстраперитонеального и трансперитонеального лапароскопического доступа у 275 больных раком мочевого пузыря. При сопоставимых исходных параметрах пациентов не выявлено существенных различий в продолжительности операции, объеме кровопотери и числе удаленных лимфатических узлов во время операции. При экстраперитонеальном доступе наблюдалось меньше случаев пареза кишечника — 1,2 % против 13,2 % при трансперитонеальном доступе ( $p < 0,001$ ), уменьшились время восстановления функции кишечника ( $35,5 \pm 9,7$  и  $42,7 \pm 10,8$  ч соответственно;  $p = 0,0004$ ), частота всех осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (6,3 и 12,3 % соответственно;  $p = 0,349$ ) и общая частота осложнений (24,8 и 40,4 % соответственно;  $p = 0,006$ ), при этом различий в частоте положительного хирургического края и канцерспецифической смертности не отмечено [31].

С. You и соавт. провели метаанализ исследований, изучающих периоперационные и онкологические результаты лечения 989 больных раком мочевого пузыря, которым выполнили внебрюшинную и трансперитонеальную радикальную цистэктомию. Авторы не обнаружили различий во времени операции, объеме кровопотери, продолжительности госпитализации, количестве поздних осложнений. Применение внебрюшинного доступа показало снижение частоты ранних послеоперационных осложнений со стороны ор-

ганов желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,00001$ ), кишечной непроходимости ( $p < 0,0001$ ), а количество случаев лимфоцеле было выше при внебрюшинной операции, чем при применении трансабдоминального доступа ( $p = 0,03$ ), при этом не выявлено различий в частоте положительного хирургического края, местного рецидива и отдаленного метастазирования, а также в общей выживаемости [32].

Таким образом, имеются сведения о преимуществах внебрюшинного доступа при проведении радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря в виде снижения количества осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта, что обусловлено уменьшением травматического воздействия на органы брюшной полости. С этой же целью отечественные урологи — представители казанской школы урологии — применяли внебрюшинный доступ при проведении радикальной цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря. Э.Н. Ситдыков и соавт. с 1955 по 1967 г. таким доступом успешно выполнили 29 радикальных цистэктомий с отведением мочи в изолированный U-образный кишечный резервуар у больных инвазивным раком мочевого пузыря. Из них 20 пациентов были живы до 3,5 года не только с сохранением самостоятельного мочеиспускания, но и с удовлетворительной функцией почек. Из 9 умерших больных только 1 погиб от двустороннего пиелонефрита, остальные — от сопутствующих заболеваний. При технических трудностях соединения кишечного сегмента с уретрой Э.Н. Ситдыков и соавт. предложили метод создания уретро-кишечного анастомоза с использованием трансуретральной резекции вторым этапом через несколько месяцев после радикальной цистэктомии с внебрюшинным расположением неопистиса [33, 34].

М.Э. Ситдыковой и соавт. были представлены результаты длительного наблюдения за 198 пациентами, подвергшимися радикальной цистэктомии. Из них 57 пациентов были прооперированы внебрюшинным доступом. Авторы изучили особенности реабилитации больных с кишечной деривацией мочи, функциональное состояние верхних мочевых путей и искусственного мочевого пузыря в разные временные промежутки после операции [35].

Р.Х. Галеев и соавт. при лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря активно внедряли метод радикальной цистэктомии с различными вариантами кишечной пластики мочевого пузыря с применением экстраперитонеального расположения искусственного мочевого пузыря при соответствующей стадии онкологического процесса. Авторы предложили оригинальный метод цистопластики из сегмента тонкого кишечника, позволяющий минимизировать контакт операционного поля с содержимым кишечника, что снижает количество послеоперационных осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта [36].

## Заключение

Выбор хирургического доступа при радикальной цистэктомии с созданием кишечного резервуара для уродеривации, при котором наблюдается меньшая травматизация органов брюшной полости, обусловлен стремлением к снижению числа послеоперационных осложнений. Этим же объясняется распространение внебрюшинной, лапароскопической и робот-ассистированной техники проведения операции. Хирургический доступ для проведения радикальной цистэктомии с кишечной пластикой и с внебрюшинным расположением неопластики позволяет в ближайшем послеоперационном периоде снизить количество осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Очевидно, что экстраперитонеальный хирургический доступ применим далеко не во всех случаях, требуется строгий отбор пациентов; для такого метода подходят случаи с отсутствием опухолей, рас-

положенных в области верхушки мочевого пузыря, метастазов в лимфатических узлах и других органах, без ранее перенесенных операций на органах брюшной полости. При опасности обнаружить распространенный онкологический процесс или необходимости выполнить расширение объема лимфаденэктомии проведение широкого вскрытия брюшной полости необходимо.

Вероятно, будущие исследования помогут точнее определить, к какому хирургическому доступу следует прибегать для более эффективного лечения пациента в разных клинических ситуациях. Отрадно, что представители отечественной школы урологии во многом предвидели современные мировые тенденции в применении малотравматичных методов лечения больных раком мочевого пузыря, таких как радикальная цистэктомия с внебрюшинным расположением искусственного мочевого пузыря.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.).
2. Hautmann R., Petriconi R., Pfieffer C. et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5): 1039–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028
3. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031
4. Hautmann R.E. The Evolution of orthotopic bladder substitution: faults and fixes clinics. *Oncology* 2022;7:1938.
5. Couvelaire R. Le réservoir iléal de substitution après la cystectomie totale chez l'homme [Substitute ileal reservoir following total cystectomy in the male]. *J Urol* 1951;57(6):408–17.
6. Camey M., Le Duc A. L'entéro-cystoplastie après cysto-prostatectomie totale pour cancer de vessie. *Ann. Urolog* 1979;13:114–23.
7. Hautmann R. Urinary diversion: Ileal conduit to neobladder. *J Urol* 2003;169(3):834–42. DOI: 10.1097/01.ju.0000029010.97686.eb
8. Studer U., Burkhard F., Schumacher M. et al. Twenty years experiences with an ileal orthotopic, low pressure bladder substitute — lessons to be learned. *J Urol* 2006;176(1):161–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00573-8
9. Maffezzini M., Campodonico F., Canepa G. et al. Current perioperative management of radical cystectomy with intestinal urinary reconstruction for muscle-invasive bladder cancer and reduction of the incidence of postoperative ileus. *Surg Oncol* 2008;17(1):41–8. DOI: 10.1016/j.suronc.2007.09.003
10. Vartolomei M., Kiss B., Vidal A. et al. Long-term results of a prospective randomized trial assessing the impact of re-adaptation of the dorsolateral peritoneal layer after extended pelvic lymph node dissection and cystectomy. *BJU Int* 2016;117(4):618–28. DOI: 10.1111/bju.13178
11. Serel T., Sevin G., Perk H. et al. Antegrade extraperitoneal approach to radical cystectomy and ileal neobladder. *Int J Urol* 2003;10(1):25–8. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2003.00560.x
12. Roth B., Birkhäuser F., Zehnder P. et al. Readaptation of the peritoneum following extended pelvic lymphadenectomy and cystectomy has a significant beneficial impact on early postoperative recovery and complications: results of a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2011;59(2):204–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.030
13. Jentzmik F., Schostak M., Stephan C. et al. Extraperitoneal radical cystectomy with extraperitonealization of the ileal neobladder: a comparison to the transperitoneal technique. *World J Urol* 2010;28:457–63. DOI: 10.1007/s00345-009-0476-z
14. Xylinas E., Green D., Otto B. et al. Robotic-assisted radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion for urothelial carcinoma of the bladder: analysis of complications and oncologic outcomes in 175 patients with a median follow-up of 3 years. *Urology* 2013;82(6):1323–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2013.07.048
15. Hu J., Chughtai B., O'Malley P. et al. Perioperative outcomes, health care costs, and survival after robotic-assisted versus open radical cystectomy: a national comparative effectiveness study. *Eur Urol* 2016;70(1):195–202. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.028
16. Atmaca A., Canda A., Gok B. et al. Open versus robotic radical cystectomy with intracorporeal Studer diversion. *JSLs* 2015;19(1):19–23. DOI: 10.4293/JSLs.2014.00193
17. Lenfant L., Verhoest G., Campi R. et al. Perioperative outcomes and complications of intracorporeal vs extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a real-life, multi-institutional French study. *World J Urol* 2018;36(11):1711–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2313-8
18. Kulkarni J., Gulla R., Tongaonkar H. et al. Radical cystoprostatectomy: an extraperitoneal retrograde approach. *J Urol* 1999;161(2):545–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)61946-3
19. Kulkarni J., Himanshu A. Transperitoneal vs. extraperitoneal radical cystectomy for bladder cancer: A retrospective study. *IBJU* 2018;44(2):296–303. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBU.2017.0441
20. Jentzmik J., Schostak M., Garsten S. et al. Extraperitoneal radical cystectomy with extraperitonealization of the ileal neobladder: a comparison to the transperitoneal technique. *World J Urol* 2010;28(4):457–63. DOI: 10.1007/s00345-009-0476-z

21. Zaytoun O., Abdelkarim M., El-Abbadly A. et al. A comparative study between antegrade (transperitoneal) and retrograde (extraperitoneal) radical cystectomy regarding recovery of bowel function. *J Med Sci Clin Res* 2019;7:725–31.
22. Güner E., Söğütülen E., Gökhan K. Is extraperitoneal approach in radical cystectomy really effective on bowel recovery? A comparative analysis of extraperitoneal versus transperitoneal approach. *Bull Urooncol* 2022;21(3):93–7. DOI: 10.4274/uob.galenos.2022.2021.12.2
23. Lowrance W., Rumohr J., Chang S. et al. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2008;179(4):313–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.084
24. Ozkaptan O., Cubuk A., Dincer E. et al. Extraperitoneal antegrade vs transperitoneal open radical cystectomy: single center experiences with 200 cases. *Bladder Cancer* 2020;6:187–94. DOI: 10.3233/BLC-200280
25. Zhu Y., Ye D., Yao X. et al. Defining good candidates for extraperitoneal cystectomy: results from random peritoneum biopsies of 136 cases. *Urology* 2013;81(4):820–4. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.057
26. Zhang Y., Zhou H., Ting Z. et al. Extraperitoneal laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal neobladder: a comparison with transperitoneal approach. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):130. DOI: 10.1186/s12957-022-02587-1
27. De Nunzio C., Cicione A., Leonardo F. et al. Extraperitoneal radical cystectomy and ureterocutaneostomy in octogenarians. *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):663–7. DOI: 10.1007/s11255-010-9876-7
28. Khawaja A., Dar Y., Suhail M. et al. Feasibility and safety of retrograde radical cystectomy under combined spinal and epidural anesthesia in high-risk and elderly patients. A single surgeon experience. *Urol Sci* 2021;32:111–6. DOI: 10.4103/UROS.UROS-156-20
29. Zhao J., Zeng S., Zhang Z. et al. Laparoscopic radical cystectomy versus extraperitoneal radical cystectomy: is the extraperitoneal technique rewarding? *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):271–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.01.006
30. Feng L., Song J., Wu M. et al. Extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic radical cystectomy for selected elderly bladder cancer patients: a single center experience. *Int Braz J Urol* 2016;42(4):655–62. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBU.2015.0608
31. Yang H., Zhang Z., Zhao K. et al. Initial experience with 161 extraperitoneal laparoscopic radical cystectomy procedures: Comparison with transabdominal laparoscopic radical cystectomy. *Int J Urol* 2023;30(2):155–60. DOI: 10.1111/iju.15076
32. You C., Li Q., Yang Y. et al. Extraperitoneal versus intraperitoneal radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2023;30(9):5932–41. DOI: 10.1245/s10434-023-13855
33. Ситдыков Э.Н., Ахметова С.М., Каримова Т.А. Исходы оперативных вмешательств при эпителиальных опухолях мочевого пузыря. *Казанский медицинский журнал* 1968;49(4):41–4. DOI: 10.17816/kazmj60646
34. Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю., Румянцев Ю.В. Одно- и многоэтапные операции формирования искусственного кишечного мочевого пузыря после цистэктомии. *Казанский медицинский журнал* 1993;74(4):267–71. DOI: 10.17816/kazmj71437
35. Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю., Ситдыков Э.Н., Зубков Э.А. Отдаленные осложнения энтеропластики, их профилактика и лечение у больных раком мочевого пузыря. *Казанский медицинский журнал* 2006;87(5):323–31. DOI: 10.17816/kazmj71437
36. Галеев Р.Х., Гайнетдинов И.М. Функция искусственного кишечного мочевого пузыря. *Урология и нефрология* 1993;2:35–7. DOI: 10.17816/kazmj71437

**ORCID автора / ORCID of author**

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

**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:** 11.12.2023. **Принята к публикации:** 19.12.2023.

**Article submitted:** 11.12.2023. **Accepted for publication:** 19.12.2023.

# Клинико-экономическая эффективность использования иммунотерапевтических препаратов у пациентов с уротелиальным раком в условиях системы здравоохранения России

И.С. Крысанов<sup>1,2</sup>, Е.В. Макарова<sup>2</sup>, Д.В. Куркин<sup>2</sup>, В.Ю. Ермакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**Контакты:** Иван Сергеевич Крысанов [krysanov-ivan@mail.ru](mailto:krysanov-ivan@mail.ru)

**Цель исследования** – провести фармакоэкономическую оценку применения схем химиотерапии GC (гемцитабин, цисплатин) и GemCarbo (гемцитабин, карбоплатин) в сравнении с использованием иммунотерапевтических препаратов атезолизумаба, пембролизумаба или авелумаба у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком.

**Материалы и методы.** Проведены фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность», анализ чувствительности к изменениям исходных параметров модели.

**Результаты.** Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о лучшей клинической эффективности и безопасности иммунотерапевтических препаратов в сравнении с химиотерапией у пациентов с уротелиальным раком. Затраты на лекарственные препараты были значительно ниже для платиносодержащей химиотерапии (103 625,61 руб. для GC и 88 733,63 руб. для GemCarbo) в сравнении с курсом иммунотерапии (950 092,39 руб. для атезолизумаба, 953 340,21 руб. для пембролизумаба, 1 328 999,43 руб. для GC + авелумаб). Однако стоимость лечения осложнений, возникающих на фоне платиносодержащей химиотерапии, более чем в 20 раз превосходила стоимость лечения осложнений при применении иммунотерапии: 578 853,02 руб. против 15 336,78–26 994,52 руб.). Анализ «затраты–эффективность» показал преимущество атезолизумаба, для которого коэффициент затраты–эффективность составил 53 230,69 руб. на 1 мес жизни пациента. Атезолизумаб оказался выгодней стандартной химиотерапии 1-й линии GC на 10 671,80 руб., а также курсов иммунотерапии с применением пембролизумаба на 9697,57 руб. и GC + авелумаб на 10 824,66 руб. Наибольшие затраты были характерны для курса химиотерапии GemCarbo – на 18 522,82 руб. выше, чем для атезолизумаба. Анализ чувствительности, проведенный в отношении коэффициента затраты–эффективность, продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса с атезолизумабом до +18 % и снижению общей выживаемости при применении этого курса до –15 %.

**Заключение.** Атезолизумаб является клинически эффективной и экономически оправданной опцией для терапии взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  в рамках системы здравоохранения России.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, атезолизумаб, пембролизумаб, авелумаб, карбоплатин, гемцитабин, иммунотерапия

**Для цитирования:** Крысанов И.С., Макарова Е.В., Куркин Д.В., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическая эффективность использования иммунотерапевтических препаратов у пациентов с уротелиальным раком в условиях системы здравоохранения России. Онкоурология 2023;19(4):104–113. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-104-113>

## Clinical and economic effectiveness of using immunotherapeutic drugs in patients with urothelial carcinoma in the healthcare system of the Russian Federation

I.S. Krysanov<sup>1,2</sup>, E.V. Makarova<sup>2</sup>, D.V. Kurkin<sup>2</sup>, V.Yu. Ermakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

**Contacts:** Ivan Sergeevich Krysanov [krysanov-ivan@mail.ru](mailto:krysanov-ivan@mail.ru)

**Aim.** To perform pharmacoeconomic evaluation of chemotherapy schemes GC (gemcitabine, cisplatin) and GemCarbo (gemcitabine, carboplatin) in comparison with immunotherapy drugs atezolizumab, pembrolizumab or avelumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

**Materials and methods.** Pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis in context of changes of initial model parameters were performed.

**Results.** Literature data analysis allows to make a conclusion of better clinical effectiveness and safety of immunotherapy drugs compared to chemotherapy in patients with urothelial carcinoma. Cost of medications was significantly lower for platinum-based chemotherapy (103,625.61 rubles for GC and 88,733.63 rubles for GemCarbo) compared to a course of immunotherapy (950,092.39 rubles for atezolizumab, 953,340.21 rubles for pembrolizumab, 1,328,999.43 rubles for GC + avelumab). However, the cost of treatment of complications arising during platinum-based chemotherapy was more than 20-fold higher than cost of treatment of immunotherapy complications: 578,853.02 rubles *versus* 15,336.78–26,994.52 rubles). Cost-effectiveness analysis favored atezolizumab for which cost-effectiveness ratio was 53,230.69 rubles for 1 month of patient's life. Atezolizumab had better value than standard 1<sup>st</sup> line GC chemotherapy by 10,671.80 rubles, as well as immunotherapy courses using pembrolizumab by 9,697.57 rubles and GC + avelumab by 10,824.66 rubles. The highest costs were observed for GemCarbo chemotherapy course: it is 18,522.82 rubles more expensive than atezolizumab course. Sensitivity analysis performed for the cost-effectiveness ratio showed stability of the developed model in regards to increased cost of atezolizumab course up to +18 % and decrease in overall survival with this course up to –15 %.

**Conclusion.** Atezolizumab is a clinically effective and economically justified option for treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and PD-L1 expression  $\geq 5$  % in the healthcare system of the Russian Federation.

**Keywords:** urothelial carcinoma, atezolizumab, pembrolizumab, avelumab, carboplatin, gemcitabine, immunotherapy

**For citation:** Krysanov I.S., Makarova E.V., Kurkin D.V., Ermakova V.Yu. Clinical and economic effectiveness of using immunotherapeutic drugs in patients with urothelial carcinoma in the healthcare system of the Russian Federation. *Onko-urologiya* = Cancer Urology 2023;19(4):104–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-104-113>

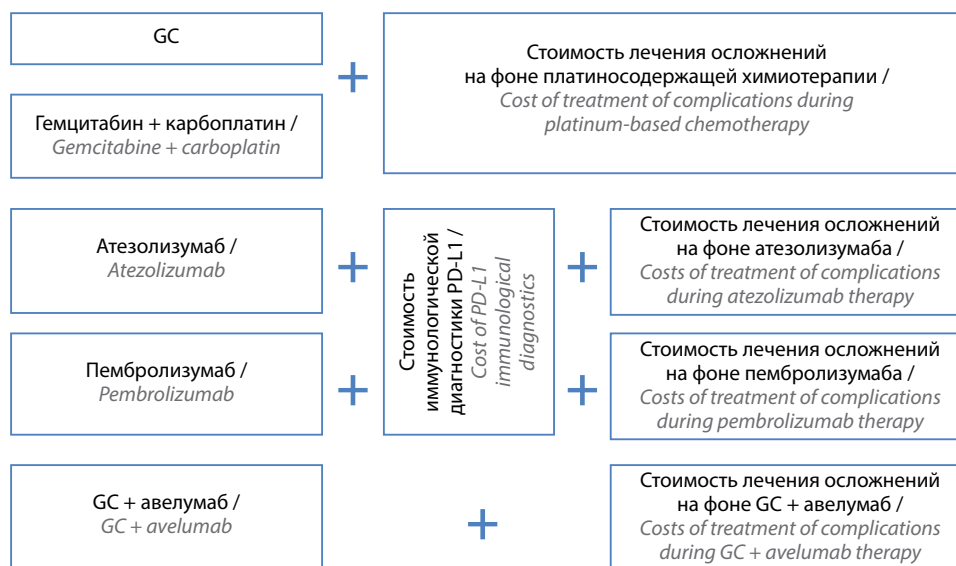
### Введение

Уротелиальный рак (УР) верхних мочевыводящих путей — агрессивная опухоль. На момент установления диагноза у 7 % пациентов уже имеются метастазы, 60 % случаев УР верхних мочевыводящих путей представлены инвазивными формами, в то время как при раке мочевого пузыря инвазивные формы встречаются в 15–25 % случаев [1–3].

Химиотерапия (ХТ) 1-й линии на основе цисплатина остается стандартом лечения пациентов с метастатическим УР, не имеющих противопоказаний [4, 5]. При этом у большинства больных со временем заболевание прогрессирует. В мае 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило 5 иммунологических препаратов для применения у пациентов с рецидивирующим УР [6]. При этом 2 препарата (атезолизумаб, пембролизумаб) были одобрены в качестве 1-й линии терапии для па-

циентов, не имеющих возможности получить ХТ цисплатином. Эти лекарственные средства являются ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 (белок программируемой клеточной смерти 1/лиганд к рецептору программируемой клеточной смерти 1). Блокируя взаимодействие этих белков, препараты восстанавливают клеточные и гуморальные реакции, ассоциированные с противоопухолевым иммунитетом, таким образом подавляя онкогенез [7, 8].

Использование ХТ на основе цисплатина связано с высокой токсичностью у пациентов с УР, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, снижающих способность переносить агрессивную терапию [9]. Таким образом, число кандидатов на ХТ в режиме GC (гемцитабин, цисплатин) оказывается ограниченным. По результатам клинических исследований можно утверждать, что для иммунотерапии характерно меньшее количество осложнений по сравнению с платино-содержащими режимами. Таким образом, ингибиторы



Модель подсчета прямых медицинских затрат. GC — гемцитабин, цисплатин  
Model for calculation of direct medical costs. GC — gemcitabine, cisplatin

PD-1/PD-L1 являются безопасной и эффективной альтернативой [10].

Иммунотерапия имеет ряд преимуществ и относится к дорогостоящему лечению, оказывающему большую финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения [11]. Это подчеркивает необходимость проведения фармакоэкономического анализа разных вариантов терапии, прямых и косвенных затрат для выработки стратегии лечения пациентов с УР в условиях системы здравоохранения России.

**Цель исследования** — провести фармакоэкономическую оценку применения схемы ХТ GC и GemCarbo (гемцитабин, карбоплатин) в сравнении с использованием иммунотерапевтических препаратов атезолизумаба (ATZ), пембролизумаба (PEMB) или авелумаба (AVE) у пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  в условиях системы здравоохранения России.

## Материалы и методы

Проведены фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность» [12], анализ чувствительности выбранной модели к изменению исходных параметров [13].

Для выполнения настоящего клинико-экономического анализа были построены модели лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР и экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  в условиях системы здравоохранения России. Построенные 5 моделей в числе прямых медицинских затрат учитывали затраты на лекарственную терапию, иммунологическую диагностику, лечение осложнений (см. рисунок).

Модели включали 5 наиболее распространенных вариантов терапии 1-й линии на основании российских и европейских практических рекомендаций [3, 4]. Медианы длительности лечения получены из данных крупных клинических исследований (табл. 1) [14–18].

Таблица 1. Схемы лечения пациентов с уротелиальным раком

Table 1. Treatment schemes for patients with urothelial carcinoma

| Курс<br>Course                       | Международное непатентованное название<br>International nonproprietary name | Режим дозирования<br>Dosage regimen                                                                          | Частота<br>Frequency                                                                             |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Химиотерапия<br/>Chemotherapy</b> |                                                                             |                                                                                                              |                                                                                                  |
| GC                                   | Гемцитабин<br>Gemcitabine                                                   | 1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1, 8, 15-й дни<br>1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1, 8, 15 | Цикл повторяют каждые 4 нед, медиана 4 цикла<br>Cycle is repeated every 4 weeks, median 4 cycles |
|                                      | Цисплатин<br>Cisplatin                                                      | 70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1(2)-й день<br>70 mg/m <sup>2</sup> intravenously on day 1(2)             |                                                                                                  |
| GemCarbo                             | Гемцитабин<br>Gemcitabine                                                   | 1000 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни<br>1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1 and 8   | Цикл повторяют каждые 3 нед, медиана 4 цикла<br>Cycle is repeated every 3 weeks, median 4 cycles |
|                                      | Карбоплатин<br>Carboplatin                                                  | AUC 4–5 в 1-й день<br>AUC 4–5 on day 1                                                                       |                                                                                                  |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Курс<br>Course                        | Международное непатентованное название<br>International nonproprietary name | Режим дозирования<br>Dosage regimen                                                                                            | Частота<br>Frequency                                                                                  |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Иммуноterapia</b><br>Immunotherapy |                                                                             |                                                                                                                                |                                                                                                       |
| ATZ                                   | Атезолизумаб<br>Atezolizumab                                                | 840 мг внутривенная инфузия<br>или 1200 мг внутривенная инфузия<br>840 mg intravenous infusion or 1200 mg intravenous infusion | Каждые 2–3 нед, медиана 3,0 мес<br>Every 2–3 weeks, median 3.0 months                                 |
| PEMB                                  | Пембролизумаб<br>Pembrolizumab                                              | 200 мг внутривенная инфузия<br>200 mg intravenous infusion                                                                     | Каждые 3 нед, медиана 3,5 мес<br>Every 3 weeks, median 3.5 months                                     |
| GC + AVE                              | Гемцитабин<br>Gemcitabine                                                   | 1000 мг/м <sup>2</sup><br>внутривенно в 1, 8, 15-й дни<br>1000 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1, 8, 15                | Цикл повторяют каждые 4 нед<br>Cycle is repeated every 4 weeks                                        |
|                                       | Цисплатин<br>Cisplatin                                                      | 70 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1(2)-й день<br>70 mg/m <sup>2</sup> intravenously on day 1(2)                               |                                                                                                       |
|                                       | Авелумаб<br>Avelumab                                                        | 800 мг внутривенная инфузия<br>800 mg intravenous infusion                                                                     | Каждые 2 нед, после 4 циклов GC,<br>до 24,9 нед<br>Every 2 weeks, after 4 GC cycles, up to 24.9 weeks |

**Примечание.** AUC — площадь под кривой зависимости концентрации свободного карбоплатина в плазме от времени.

*Note.* AUC — area under the free carboplatin plasma concentration versus time curve.

Таблица 2. Цены на лекарственные химио- и иммунопрепараты

Table 2. Prices of chemotherapy and immunotherapy drugs

| Препарат<br>(международное непатентованное название)<br>Drug (international nonproprietary name) | Форма выпуска<br>Pharmaceutical form                                                              | Цена, руб.<br>Price, rubles                 | Цена с учетом НДС и ТН, руб.<br>Price with VAT and WP, rubles |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Тецентрик® (атезолизумаб)<br>Tecentriq® (atezolizumab)                                           | 1200 мг/20 мл<br>флакон, № 1<br>1200 mg/20 mL<br>vial, No. 1                                      | 215 930,09 за флакон<br>215,930.09 per vial | 265 657,71 за флакон<br>265,657.71 per vial                   |
| Тецентрик® (атезолизумаб)<br>Tecentriq® (atezolizumab)                                           | 840 мг/14 мл<br>флакон, № 1<br>840 mg/14 mL<br>vial, No. 1                                        | 151 151,06 за флакон<br>151,151.06 per vial | 185 960,39 за флакон<br>185,960.39 per vial                   |
| Китруда® (пембролизумаб)<br>Keytruda® (pembrolizumab)                                            | 25 мг/мл<br>флакон 4 мл, № 1<br>25 mg/mL<br>vial 4 mL, No. 1                                      | 154 977,50 за флакон<br>154,977.50 per vial | 190 668,04 за флакон<br>190,668.04 per vial                   |
| Бавенцио® (авелумаб)<br>Bavencio® (avelumab)                                                     | 20 мг/мл<br>флакон 10 мл, № 1<br>20 mg/mL<br>vial 10 mL, No. 1                                    | 49 800,00 за флакон<br>49,800.00 per vial   | 61 268,69 за флакон<br>61,268.69 per vial                     |
| Гемцитабин<br>Gemcitabine                                                                        | 10 мг/мл<br>флакон 4 мл, № 1<br>10 mg/mL<br>vial 4 mL, No. 1                                      | 3,62 за 1 мл<br>3.62 per 1 mL               | 4,45 за 1 мл<br>4.45 per 1 mL                                 |
| Цисплатин<br>Cisplatin                                                                           | 0,5 мг или 1,0 мг/мл<br>флаконы разного<br>объема<br>0.5 mg 05 1 mg/mL<br>vials of varying volume | 8,26 за 1 мл<br>8.26 per 1 mL               | 10,10 за 1 мл<br>10.10 per 1 mL                               |
| Карбоплатин<br>Carboplatin                                                                       | 10 мг/мл<br>флаконы разного<br>объема<br>10 mg/mL<br>vials of varying volume                      | 6,70 за 1 мл<br>6.70 per 1 mL               | 8,26 за 1 мл<br>8.26 per 1 mL                                 |

**Примечание.** Источник цен — Государственный реестр лекарственных средств [19]. НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — средневзвешенная предельная оптовая надбавка.

*Note.* Prices are taken from the State Register of Medicinal Remedies [19]. VAT — value added tax; WP — weighted average wholesale price.

Следующим этапом был проведен подсчет затрат на лекарственные препараты. Данные взяты из Государственного реестра лекарственных средств на февраль 2023 г. (табл. 2) [19].

Расчетная стоимость лабораторной диагностики экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом с учетом расходных материалов и начисления заработной платы медицинскому персоналу составила 13 004,00 руб.

Для подсчета стоимости осложнений частота развития нежелательных явлений была взята из работ Н.Н. Sung и соавт., A.V. Balag и соавт., J. Bellmunt и соавт., T. Powles и соавт. [17, 18, 20, 21]. Был выбран метод расчета стоимости 1 случая лечения (СС) на основании клинико-статистических групп (КСГ) согласно Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (от 26.01.2023) [22] по формуле:

$$CC = BC \times KD \times KZ_{КСГ} \times КУСмо + BC \times KD^* \times КСПЛ,$$

где: БС (базовая ставка) — размер средней стоимости законченного случая; КД — коэффициент дифференциации;  $KZ_{КСГ}$  — коэффициент затратно-емкости по КСГ; КУСмо — коэффициент уровня медицинской организации, в которой был пролечен пациент; КСПЛ — коэффициент сложности лечения пациента [22].

В рамках базовой программы обязательного медицинского страхования по профилю «онкология» (п. 4) БС равна 104 007,1 руб. Согласно рекомендациям фонда обязательного медицинского страхования, сумма была умножена на коэффициент 0,65 для круглосуточного стационара. Таким образом, БС составила 67 604,61 руб.

В табл. 3, 4 представлены расчеты затрат на лечение осложнений на фоне платиносодержащей химиотерапии и иммунотерапии.

Таблица 3. Стоимость лечения осложнений на фоне платиносодержащей химиотерапии

Table 3. Cost of treatment of complications during platinum-based chemotherapy

| КСГ<br>CSG                  | Нежелательное явление<br>Adverse event                         | Частота, %<br>Frequency, %           |                           |                           |                           | Коэффициент затратно-емкости<br>Input intensity ratio |                           |                           |                           |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                             |                                                                | Уро-<br>вень 1<br>Grade 1            | Уро-<br>вень 2<br>Grade 2 | Уро-<br>вень 3<br>Grade 3 | Уро-<br>вень 4<br>Grade 4 | Уро-<br>вень 1<br>Grade 1                             | Уро-<br>вень 2<br>Grade 2 | Уро-<br>вень 3<br>Grade 3 | Уро-<br>вень 4<br>Grade 4 |
| st05.001                    | Анемия<br>Anaemia                                              | 49                                   | 27                        | 5                         | 0                         | 0,94                                                  | 0,94                      | 5,32                      | 5,32                      |
| st05.001                    | Лекопения<br>Leukopenia                                        | 20                                   | 15                        | 2                         | 3                         | 0,94                                                  | 5,32                      | 5,32                      | 5,32                      |
| st05.001                    | Нейтропения<br>Neutropenia                                     | 12                                   | 7                         | 7                         | 3                         | 0,94                                                  | 0,94                      | 0,94                      | 5,32                      |
| st05.001                    | Лимфопения<br>Lymphopenia                                      | 14                                   | 39                        | 22                        | 3                         | 0,94                                                  | 0,94                      | 0,94                      | 5,32                      |
| st05.003                    | Тромбоцитопения<br>Thrombopenia                                | 19                                   | 0                         | 0                         | 2                         | 4,5                                                   | 4,5                       | 4,5                       | 4,5                       |
| st18.001                    | Повышение уровня креатинина<br>Increased creatinine level      | 19                                   | 9                         | 0                         | 0                         | 1,66                                                  | 1,82                      | 1,82                      | 1,82                      |
| st18.001                    | Снижение клиренса креатинина<br>Decreased creatinine clearance | 25                                   | 35                        | 4                         | 0                         | 1,66                                                  | 1,82                      | 1,82                      | 1,82                      |
| st04.001                    | Тошнота<br>Nausea                                              | 22                                   | 31                        | 12                        | 0                         | 0                                                     | 0,89                      | 0,89                      | 0,89                      |
| st04.002                    | Рвота<br>Vomiting                                              | 19                                   | 15                        | 14                        | 0                         | 2,01                                                  | 2,01                      | 2,01                      | 2,01                      |
| st04.002                    | Диарея<br>Diarrhea                                             | 9                                    | 3                         | 2                         | 0                         | 2,01                                                  | 2,01                      | 2,01                      | 2,01                      |
| Базовая ставка<br>Base rate |                                                                | 67 604,62 руб.<br>67,604.62 rubles   |                           |                           |                           |                                                       |                           |                           |                           |
| Всего<br>Total              |                                                                | 578 853,02 руб.<br>578,853.02 rubles |                           |                           |                           |                                                       |                           |                           |                           |

Примечание. Здесь и в табл. 4: КСГ — клинико-статистическая группа.

Note. Here and in table 4: CSG — clinical-statistical group.

Таблица 4. Стоимость лечения осложнений на фоне иммунотерапии

Table 4. Cost of treatment of complications during platinum-based immunotherapy

| КСГ<br>CSG                     | Наименование КСГ<br>CSG name                                                                                                                                                                  | Коэффициент<br>затратоемкости<br>Input intensity ratio | Частота, %<br>Frequency, % | Стоимость<br>на 1 пациен-<br>та, руб.<br>Cost per<br>1 patient, rubles |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Атезолизумаб<br>Atezolizumab   |                                                                                                                                                                                               |                                                        |                            |                                                                        |
| st35.004                       | Другие болезни эндокринной системы, взрослые<br>(гипотиреоз)<br>Other disorders of the endocrine system, adults (hypothyroidism)                                                              | 1,25                                                   | 0,07                       | 5915,40                                                                |
| st05.001                       | Анемии (уровень 1)<br>Anaemias (grade 1)                                                                                                                                                      | 0,94                                                   | 0,05                       | 3177,42                                                                |
| st05.003                       | Нарушения свертываемости крови<br>Blood clotting disorders                                                                                                                                    | 4,5                                                    | 0,03                       | 9126,62                                                                |
| st27.004                       | Другие болезни органов пищеварения, взрослые<br>Other disorders of the digestive organs                                                                                                       | 0,59                                                   | 0,22                       | 8775,08                                                                |
| Базовая ставка<br>Base rate    |                                                                                                                                                                                               | 67 604,615 руб.<br>67,604.615 rubles                   |                            |                                                                        |
| Всего<br>Total                 |                                                                                                                                                                                               | 26 994,52 руб.<br>26,994.52 rubles                     |                            |                                                                        |
| Пембролизумаб<br>Pembrolizumab |                                                                                                                                                                                               |                                                        |                            |                                                                        |
| st05.001                       | Анемии (уровень 1)<br>Anaemias (grade 1)                                                                                                                                                      | 0,94                                                   | 0,22                       | 13 980,63                                                              |
| st27.004                       | Другие болезни органов пищеварения, взрослые<br>Other disorders of the digestive organs                                                                                                       | 0,59                                                   | 0,034                      | 1356,14                                                                |
| Базовая ставка<br>Base rate    |                                                                                                                                                                                               | 67 604,62 руб.<br>67,604.62 rubles                     |                            |                                                                        |
| Всего<br>Total                 |                                                                                                                                                                                               | 15 336,78 руб.<br>15,336.78 rubles                     |                            |                                                                        |
| Авелумаб<br>Avelumab           |                                                                                                                                                                                               |                                                        |                            |                                                                        |
| st35.004                       | Другие болезни эндокринной системы, взрослые<br>(гипотиреоз)<br>Other disorders of the endocrine system, adults (hypothyroidism)                                                              | 1,25                                                   | 0,116                      | 9802,66                                                                |
| st05.001                       | Анемии (уровень 1)<br>Anaemias (grade 1)                                                                                                                                                      | 0,94                                                   | 0,11                       | 6990,31                                                                |
| st27.004                       | Другие болезни органов пищеварения, взрослые<br>Other disorders of the digestive organs                                                                                                       | 0,59                                                   | 0,44                       | 17 550,15                                                              |
| st30.005                       | Другие болезни, врожденные аномалии, повреждения<br>мочевой системы и мужских половых органов<br>Other disorders, congenital anomalies, injuries of the urinary<br>system and male sex organs | 0,64                                                   | 0,172                      | 7441,91                                                                |
| Базовая ставка<br>Base rate    |                                                                                                                                                                                               | 67 604,62 руб.<br>67,604.62 rubles                     |                            |                                                                        |
| Всего<br>Total                 |                                                                                                                                                                                               | 41 785,06 руб.<br>41,785.06 rubles                     |                            |                                                                        |

## Результаты

**Анализ затрат.** Затраты на ХТ были заметно ниже, чем на иммунотерапию. Не было значительной разницы между стоимостью 2 вариантов платиносодержащей ХТ. Стоимости курсов АТЗ и РЕМВ были примерно равны. Курс АВЕ после 4 циклов GC оказался наиболее дорогим вариантом лечения (табл. 5).

**Анализ «затраты–эффективность».** В качестве критерия эффективности были выбраны показатели общей выживаемости (ОВ), полученные из результатов крупных

рандомизированных клинических исследований и мета-анализов [23]. При проведении анализа «затраты–эффективность» преимущество показал курс АТЗ, для которого коэффициент затраты–эффективность составил 59 281,15 руб. на 1 мес жизни пациента. Таким образом, АТЗ оказался выгодней стандартной ХТ 1-й линии GC на 4621,35 руб., а также курсов иммунотерапии РЕМВ на 3647,12 руб. и GC + АВЕ на 4774,20 руб. Наибольшие затраты были характерны для курса ХТ GemCarbo – на 12 502,36 руб. выше, чем для АТЗ (табл. 6).

**Таблица 5.** Расчет прямых медицинских затрат на лечение пациентов с уротелиальным раком (цены в рублях с учетом налога на добавленную стоимость и средневзвешенной предельной оптовой надбавки)

Table 5. Calculation of direct medical costs for treatment of patients with urothelial carcinoma (prices in rubles taking into account value added tax and weighted average wholesale price)

| Курс<br>Course                        | Стоимость лекарственного средства<br>Drug price | Стоимость лечения нежелательного явления<br>Cost of adverse event treatment | Стоимость диагностики<br>Cost of diagnostics | Прямые затраты<br>Direct costs |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Химиотерапия</b><br>Chemotherapy   |                                                 |                                                                             |                                              |                                |
| GC                                    | 103 625,61                                      | 578 853,02                                                                  | —                                            | 682 478,64                     |
| GemCarbo                              | 88 733,63                                       | 578 853,02                                                                  | —                                            | 667 586,66                     |
| <b>Иммунотерапия</b><br>Immunotherapy |                                                 |                                                                             |                                              |                                |
| Атезолизумаб<br>Atezolizumab          | 950 092,39                                      | 26 994,52                                                                   | 13 004,0                                     | 1 102 629,36                   |
| Пембролизумаб<br>Pembrolizumab        | 953 340,22                                      | 15 336,78                                                                   | 13 004,0                                     | 981 681,00                     |
| GC + авелумаб<br>GC + avelumab        | 1 328 999,43                                    | 41 785,06                                                                   | —                                            | 1 370 784,50                   |

**Примечание.** Здесь и в табл. 6: GC – гемцитабин, цисплатин; GemCarbo – гемцитабин, карбоплатин.

Note. Here and in table 6: GC – gemcitabine, cisplatin; GemCarbo – gemcitabine, carboplatin.

**Таблица 6.** Анализ «затраты–эффективность»

Table 6. Cost–effectiveness analysis

| Курс<br>Course                        | Прямые медицинские затраты, руб.<br>Direct medical costs, rubles | Общая выживаемость, мес<br>Overall survival, months | CER, руб.<br>на 1 мес жизни пациента<br>CER, rubles per 1 month of patient's life |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Химиотерапия</b><br>Chemotherapy   |                                                                  |                                                     |                                                                                   |
| GC                                    | 682 478,64                                                       | 10,68                                               | 63 902,49                                                                         |
| GemCarbo                              | 667 586,66                                                       | 9,3                                                 | 71 783,51                                                                         |
| <b>Иммунотерапия</b><br>Immunotherapy |                                                                  |                                                     |                                                                                   |
| Атезолизумаб<br>Atezolizumab          | 1 102 629,36                                                     | 18,6                                                | 59 281,15                                                                         |
| Пембролизумаб<br>Pembrolizumab        | 981 681,00                                                       | 15,6                                                | 62 928,27                                                                         |
| GC + авелумаб<br>GC + avelumab        | 1 370 784,50                                                     | 21,4                                                | 64 055,35                                                                         |

**Примечание.** Здесь и в табл. 7: CER – коэффициент затраты–эффективность.

Note. Here and in table 7: CER – cost–effectiveness ratio.

Таблица 7. Результаты анализа чувствительности, руб.

Table 7. Results of sensitivity analysis, rubles

| Изменение параметров<br>Parameter change                                                                                         | ±5 %      | ±10 %     | ±15 %     | ±20 %     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| CER для курса с атезолизумабом при повышении цены<br>CER for atezolizumab course with increased price                            | 62 245,20 | 65 209,26 | 68 173,32 | 71 137,37 |
| CER для курса с атезолизумабом при снижении общей<br>выживаемости<br>CER for atezolizumab course with decreased overall survival | 62 401,20 | 65 867,90 | 69 742,52 | 74 101,43 |

**Анализ чувствительности модели.** На следующем этапе исследования был проведен анализ чувствительности [24], цель которого — определить чувствительность модели (чувствительность коэффициента затраты—эффективность) к изменению основных исходных параметров: стоимости курса терапии на 1 пациента с УР и показателя ОВ. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса АТЗ до +6 %, снижению ОВ при применении этого курса до –5 % (табл. 7).

### Обсуждение

Химиотерапия с использованием препаратов платины является стандартом лечения УР в 1-й линии. Эффективность комбинации GC была доказана в исследовании H. von der Maase и соавт. [14], тогда как M. De Santis и соавт. [15] изучили использование схемы GemCarbo. Однако большое количество серьезных осложнений оставляло под вопросом безопасность данных схем.

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1. В мае 2016 г. АТЗ был одобрен FDA для использования в 1-й линии у пациентов с метастатическим УР, имеющих противопоказания к применению цисплатины, и позволил значительно улучшить исходы пациентов.

В исследование IMvigor210 были включены 119 пациентов с прогрессированием заболевания в процессе или после ХТ на основе платины либо в течение 12 мес после завершения терапии. АТЗ вводили внутривенно в дозе 1200 мг/сут в течение 3-недельного цикла. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 14,4 мес частота объективного ответа составила 14,8 %, в том числе у 17 (5,5 %) пациентов достигнут полный ответ. При этом наибольшая частота объективного ответа отмечена в группе высокой экспрессии PD-L1 (26 %), включая 12 случаев полного ответа у пациентов с более чем 5 % экспрессией PD-L1. У большинства пациентов (84 %) с объективным ответом на лечение достигнута долгосрочная ремиссия. При завершении исследования частота

объективного ответа для когорты АТЗ составила 23 %. Медиана ОВ достигла 15,9 мес, 21 % пациентов продолжали лечение более года. Медиана ОВ не зависела от статуса PD-L1: 12,3 мес против 19,1 мес при экспрессии >5 и <5 % соответственно.

В испытании III фазы IMvigor130 провели сравнение АТЗ с ХТ на основе платины или без нее. Были включены нелеченные пациенты в возрасте 18 лет и старше с местно-распространенным или метастатическим УР ( $n = 1213$ ). Группа А получала АТЗ в сочетании с ХТ, группа В — АТЗ в монорежиме, группа С — плацебо + ХТ на основе препаратов платины. Выживаемость без прогрессирования в группе А составила 8,2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,5–8,3), в группе С — 6,3 мес (95 % ДИ 6,2–7,0) ( $p = 0,007$ ). Медиана ОВ в группе А составила 16,0 мес (95 % ДИ 13,9–18,9), в группе В — 15,7 мес (95 % ДИ 13,1–17,8), в группе С — 13,4 мес (95 % ДИ 12,0–15,2) ( $p = 0,027$  между группами А и С). Авторы предположили, что добавление АТЗ к ХТ на основе препаратов платины в качестве терапии 1-й линии увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим УР [17].

На основании данных рандомизированных клинических исследований схема АТЗ была включена в клинические рекомендации как вариант 1-й линии терапии у пациентов с УР. Анализ данных крупных исследований позволяет сделать вывод о хорошей клинической эффективности иммунотерапии у пациентов с УР, в том числе без предварительного использования ХТ.

В проведенной нами работе показано, что стоимость лечения осложнений на фоне ХТ (578 853,02 руб.) значительно превышает стоимость лечения осложнений при использовании иммунологических препаратов (15 336,78–26 994,52 руб.). Несмотря на высокую стоимость иммунотерапии, анализ соотношения затрат и эффективности показал преимущество использования АТЗ у взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР. Дальнейшие исследования в отношении клинической и экономической эффективности, безопасности необходимы для разработки лучших практик и стандартов лечения.

## Заключение

Затраты на лекарственные препараты были значительно ниже для курса платиносодержащей ХТ (103 625,61 руб. для GC и 88 733,63 руб. для GemCarbo) по сравнению с курсом иммунотерапии (1 102 629,36 руб. для ATZ, 953 340,21 руб. для PEMB, 1 328 999,43 руб. для GC + AVE). Однако стоимость лечения осложнений, возникающих на фоне платиносодержащей ХТ, более чем в 20 раз превосходила стоимость лечения осложнений при применении иммунотерапии (578 853,02 руб. против 15 336,78–26 994,52 руб.).

При проведении анализа «затраты–эффективность» преимущества показал курс ATZ, для которого коэффициент затраты–эффективность составил 59 281,15 руб. на 1 мес жизни пациента. Таким образом, ATZ оказался выгодней стандартной ХТ 1-й линии GC на 4621,35 руб., а также курсов иммунотерапии PEMB на 3647,12 руб. и GC + AVE на 4774,20 руб. Наибольшие

затраты были характерны для курса ХТ GemCarbo – на 12 502,36 руб. выше, чем для ATZ.

Анализ чувствительности, проведенный в отношении коэффициента затраты–эффективность, продемонстрировал устойчивость разработанной модели к увеличению стоимости курса ATZ до +6 % и снижению ОВ при применении этого курса –5 %.

Использование ATZ в качестве 1-й линии терапии взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим УР с экспрессией PD-L1  $\geq 5$  % является клинически эффективной и экономически оправданной опцией в рамках системы здравоохранения России, так как позволяет снизить расходы на лечение осложнений ХТ и пролечить большее число пациентов с УР, что полностью соответствует достижению целевых показателей федеральной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaseb H., Aeddula N.R. Bladder Cancer. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>.
- 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.).
- Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации 2022. Bladder cancer. Clinical guidelines 2022. (In Russ.).
- Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2020;10(3s2-1):542–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32 Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. et al. Practical guidelines on drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2020;10(3s2-1):542–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-32
- Cathomas R., Lorch A., Bruins H.M. et al. EAU Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. Eur Urol 2022;81(1):95–103. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.09.026
- Do O.A., Ferris L.A., Holt S.K. et al. Treatment of metastatic urothelial carcinoma after previous cisplatin-based chemotherapy for localized disease: a retrospective comparison of different chemotherapy regimens. Clin Genitourin Cancer 2021;19(2):125–34. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.10.006
- Logothetis C.J., Dexeus F.H., Finn L. et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol 1990;8(6):1050–5. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.6.1050
- Fischer C., Hofmann R., Hegele A. Chemotherapy of locally advanced or metastatic urothelial cell carcinoma: monocentric real-life data. Cancer Manag Res 2020;12:5077–84. DOI: 10.2147/CMAR.S231508
- Qu H.C., Huang Y., Mu Z.Y. et al. Efficacy and safety of chemotherapy regimens in advanced or metastatic bladder and urothelial carcinomas: an updated network meta-analysis. Front Pharmacol 2020 15;10:1507. DOI: 10.3389/fphar.2019.01507
- Galsky M.D., Stensland K.D., Moshier E. et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34(8):825–32. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.1076
- Болотина Л.В., Королева Л.А. Современные подходы к лекарственной терапии рака мочевого пузыря после первого прогрессирования. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине) 2015;2(2):29–34. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34 Bolotina L.V., Koroleva L.A. Modern approaches to drug therapy of bladder cancer after first progression. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal 2015;2(2):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-29-34
- Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). М., 2019. Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Sura M.V. et al. Methodological guidelines on comparative clinical-economic evaluation of a medication (new edition). Moscow, 2019. (In Russ.).
- Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. и др. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М., 2019. Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Khachatryan G.R. et al. Methodological guidelines on application of mathematical modeling in clinical-economic studies and studies using analysis of budget effect. Moscow, 2019. (In Russ.).
- Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 2005;23(21):4602–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757
- De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study

30986. J Clin Oncol 2012;30(2):191–9.  
DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
16. Vuky J., Balar A.V., Castellano D. et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2020;38(23):2658–66.  
DOI: 10.1200/JCO.19.01213
17. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
18. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218–30.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
19. Государственный реестр предельных отпускных цен, 2023. Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. State Register of Medicinal Remedies, 2023. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.).
20. Sung H.H., Kim H., Kim R. et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin followed by selective bladder preservation chemoradiotherapy in muscle-invasive urothelial carcinoma of bladder. Invest Clin Urol 2022;63(2):168–74.  
DOI: 10.4111/icu.20210407
21. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
22. Письмо Минздрава России от 26.01.2023 № 31-2/И/2-1075 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». Letter from the Ministry of Health of Russian from 26.01.2023 No. 31-2/И/2-1075 “On methodological guidelines on the payment methods for medical care covered by compulsory health insurance”. (In Russ.).
23. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе. Фармакоэкономика: теория и практика 2014;5(3):5–10. Yagudina R.I., Serpik V.G., Babi V.V., Ugrehelidze D.T. Effectiveness criteria in pharmacoeconomic analysis. Farmakoekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice 2014; 5(3):5–10. (In Russ.).
24. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. М., 2017. Omelyanovsky V.V., Avksentieva M.V., Sura M.V. et al. Methodological guidelines on costs calculations in clinical-economic studies of medications. Moscow, 2017. (In Russ.).

#### Вклад авторов

И.С. Крысанов: разработка концепции и дизайна исследования;  
Е.В. Макарова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
Д.В. Куркин: статистический анализ данных;  
В.Ю. Ермакова: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

I.S. Krysanov: developing the research concept and design;  
E.V. Makarova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
D.V. Kurkin: statistical data analysis;  
V.Yu. Ermakova: obtaining data for analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Крысанов / I.S. Krysanov: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>  
Е.В. Макарова / E.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>  
Д.В. Куркин / D.V. Kurkin: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>  
В.Ю. Ермакова / V.Yu. Ermakova: <https://orcid.org/0000-0002-4822-7226>

**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.

Статья поступила: 08.12.2023. Принята к публикации: 30.12.2023.

Article submitted: 08.12.2023. Accepted for publication: 30.12.2023.

# Аденоматоидная опухоль правого надпочечника под маской феохромоцитомы: клиническое наблюдение

А.П. Чуприна<sup>1</sup>, А.Н. Бобин<sup>2</sup>, М.С. Печерская<sup>2</sup>, Р.Е. Сегедин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, Госпитальная пл., 3

**Контакты:** Роман Евгеньевич Сегедин [gvkg-seghedin@mail.ru](mailto:gvkg-seghedin@mail.ru)

По данным сводной аутопсийной статистики, распространенность случайно выявленных образований надпочечников составляет 6 %. Компьютерная томография, выполненная по другим показаниям, выявляет образования надпочечников в 4 % случаев. В диагностической стратегии новообразований надпочечников основной считается оценка гормональной активности и злокачественного потенциала. При этом отсутствие клинических проявлений в течение продолжительного времени и их слабая выраженность являются частыми причинами недооценки сложности ситуации и возможных интраоперационных и послеоперационных осложнений. Описаны случаи, сопровождавшиеся гипертензивными кризами, связанными с недиагностированной гормональной активностью аденомы или аденокортикального рака. В статье описан клинический случай пациента, у которого гормональная активность маскировала крайне редкое доброкачественное новообразование.

**Ключевые слова:** новообразование надпочечника, феохромоцитома, аденоматоидная опухоль, опухоль из мезотелиальной ткани, инциденталомы надпочечников, адреналэктомия

**Для цитирования:** Чуприна А.П., Бобин А.Н., Печерская М.С., Сегедин Р.Е. Аденоматоидная опухоль правого надпочечника под маской феохромоцитомы: клиническое наблюдение. Онкоурология 2023;19(4):114–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-114-118>

## Adenomatoid tumor of the right adrenal gland masked as pheochromocytoma: clinical case

A.P. Chuprina<sup>1</sup>, A.N. Bobin<sup>2</sup>, M.S. Pecherskaya<sup>2</sup>, R.E. Segedin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>2</sup>Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko; Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

**Contacts:** Roman Evgen'evich Segedin [gvkg-seghedin@mail.ru](mailto:gvkg-seghedin@mail.ru)

According to summary autopsy data, the incidence of accidentally detected neoplasms of the adrenal glands is 6 %. Computed tomography performed for other reasons shows adrenal gland lesions in 4 % of cases. In diagnostic strategy for adrenal gland lesions, the most important factors to consider are hormonal activity and malignant potential. Moreover, absence of clinical manifestations for long periods of time and their mildness frequently lead to underestimation of the seriousness of the situation. Therefore, surgical treatment can be accompanied by multiple negative consequences. Literature describes cases accompanied by hypertensive crises which subsequently turned out to be hormonally inactive adenomas or adrenocortical carcinoma. The article describes a patient in whom hormonal activity masked an extremely rare benign tumor.

**Keywords:** adrenal gland lesion, pheochromocytoma, adenomatoid tumor, mesothelial tissue tumor, adrenal gland incidentaloma, adrenalectomy

**For citation:** Chuprina A.P., Bobin A.N., Pecherskaya M.S., Segedin R.E. Adenomatoid tumor of the right adrenal gland masked as pheochromocytoma: clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(4):114–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-114-118>

## Введение

Аденоматоидная опухоль (D35.0) надпочечников — доброкачественное образование мезотелиального происхождения. Надпочечник лишен мезотелия, поэтому опухоль может происходить из остатков эмбрионального мезотелия или захваченных плюрипотентных мезенхимных клеток [1, 2]. Опухоль диагностируется в основном как случайная находка. Аденоматоидная опухоль обычно локализуется в мужских и женских половых путях, чаще — в придатках яичка у мужчин и в маточной трубе у женщин [2–4]. Имеются единичные описания экстрагенитальных аденоматоидных опухолей в сердце, поджелудочной железе, коже, плевре, сальнике, лимфатических узлах, забрюшинном пространстве, брыжейке кишечника, периадренальной мягкой ткани и надпочечниках [5–13].

Аденоматоидные опухоли надпочечников чаще возникают в возрасте 20–65 лет (в среднем 42 года), при соотношении мужчин и женщин 10:1. Левосторонние опухоли встречаются чаще. Размер опухолей обычно составляет 0,5–17 см. Большинство из них хорошо очерчены и плотные, на срезе цвет от серого до желто-коричневого. Иногда опухоли могут быть кистозными. При микроскопическом исследовании опухоль хорошо отграничена, но может распространяться на кору, капсулу надпочечника или экстранадпочечниковую жировую ткань. Распространены множественные модели роста, включая солидный, аденоидный, ангиоматоидный и кистозный. Как правило, каналцы разного размера и формы, расположены в фиброзной соединительно-тканной строме с переменным преобладанием. Каналцы выстланы эпителиальными и уплощенными эндотелиально-подобными клетками. Цитоплазматическая вакуолизация создает обманчивое впечатление схожести клеток с перстневидными. Разрастание гладких мышц стромы в надпочечниках встречается реже, чем в опухолях урогенитального тракта.

Неопластические клетки могут экспрессировать:

- WT-1 — ген, расположенный на хромосоме 11p13, кодирующий фактор транскрипции, ДНК-связывающий нуклеопротеин массой 52–62 кДа, который играет роль в первую очередь в развитии мочеполовых органов. WT-1 особенно часто используется для дифференциальной диагностики злокачественной мезотелиомы и серозной карциномы яичников от несерозных карцином [14];
- Calretinin — кальцийсвязывающий белок с молекулярной массой 29 кДа и член семейства белков EF-hand, к которому также принадлежит S-100 [15]. Эффективен для дифференциальной диагностики мезотелиомы от аденокарцином легочного и прочего происхождения. Также показана эффективность антитела к Calretinin при дифференциальной диагностике опухолей коры надпочечников от феохромоцитом [16];

- подоплатин (D2-40) — трансмембранный онкофетальный O-связанный сиалогликопротеин (типа муцина) с молекулярной массой 40 кДа, обнаруживаемый в лимфатическом эндотелии, мезотелии и яичках плода (а также в других клетках D2-40), представляет собой моноклональное антитело, реагирующее на подоплатин, проявляя мембранное окрашивание [17];
- мезотелин — белок массой 40 кДа, который экспрессируется в мезотелиальных клетках, проявляя цитоплазматическое окрашивание [18];
- CK7 — кератин 2-го типа простого неороговевающего эпителия; молекулярная масса 51,4 кДа. Мембранный/цитоплазматический маркер, экспрессирующийся во многих нормальных клетках эпителия и эпителиальных опухолях.

Неопластические клетки экспрессируют в различной степени CK5/6, не экспрессируют ингибин  $\alpha$ , MelanA, CD15, CD31, CD34, CK20. Ультраструктурный анализ показывает микроворсинки и десмосомы [1].

Дифференциальный диагноз проводят с первичной или метастатической аденокарциномой, ангиосаркомой, а также со злокачественной мезотелиомой, лимфангиомой, аденомой коры надпочечника с кистозной дегенерацией и карциномой коры надпочечника [1, 13]. При компьютерной томографии с контрастным усилением отмечается неоднородная гиподенсивная масса с четко очерченной границей; результаты магнитно-резонансной томографии неспецифичны [1].

Первая аденоматоидная опухоль половых путей была описана в 1945 г. A. Golden и J.E. Ash [19, 20]. С появлением и развитием ультразвукового сканирования, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в конце 1980-х годов качество диагностики аденоматоидных опухолей надпочечников существенно возросло [21]. До 2015 г. в англоязычной медицинской литературе было зарегистрировано 38 случаев аденоматоидных опухолей надпочечников, резюмированных в работе M. Zhao и соавт. [18]. Истинная заболеваемость аденоматоидными опухолями надпочечников неизвестна.

Представляем клинико-патологические и иммуногистохимические особенности течения аденоматоидной опухоли правого надпочечника, клинически принятой за феохромоцитому, у 42-летнего мужчины.

## Клинический случай

*У пациента Н., 1978 года рождения, в 2017 г. впервые было выявлено объемное образование правого надпочечника. Пациент предъявлял жалобы на периодическое повышение артериального давления, что было расценено как манифестация идиопатической артериальной гипертензии. При компьютерной томографии обнаружено образование размером 31 × 34 × 42 мм, нативной плотности 34 единицы Хаунсфилда (HU), без накопления контраст-*



Рис. 1. Макропрепарат  
Fig. 1. Macropreparation

ного вещества. При исследовании суточной мочи на метаболиты катехоламинов их превышения не выявлено.

При очередном обследовании пациента в 2021 г. не обнаружено динамики размера образования при повышении плотности опухоли до 57 HU. Уровни альдостерона, ренина и кортизола крови были в пределах нормальных значений. При исследовании суточной мочи на метаболиты катехоламинов выявлено повышение норметанефрина до 1079 мкг/сут (норма 7–158 мкг/сут) и метанефрина до 878,85 мкг/сут (норма 1,6–192 мкг/сут). В связи с этим клиническая ситуация расценена как феохромоцитомы.

В целях гипотензивной терапии и профилактики развития симпатoadrenalного криза пациенту были назначены альфа-адреноблокаторы (доксазозин 1,5 мг/сут). При обследовании у пациента выявлены приобретенный порок сердца: двустворчатый аортальный клапан с аортальной недостаточностью II степени, пролапс передней створки митрального клапана I степени с митральной регургитацией I степени, а также хронический гастрит, ремиссия, распространенный остеохондроз позвоночника, правосторонний сколиоз II степени, грудного отдела позвоночника, алиментарно-конституциональное ожирение I степени.

Пациенту была выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа. Под сочетанной анестезией (перидуральная + искусственная вентиляция легких) выполнена пункция брюшной полости иглой Вереша, наложен карбоксиперитонеум, в брюшную полость введено 4 троакара. Рассечена париетальная брюшина вдоль восходящей ободочной кишки. Обнажено забрюшинное пространство, в котором латерально от нижней полой вены и выше правой почки визуализировалось объемное образование. Выделена переднелатеральная поверхность нижней полой вены от правой почечной до печеночных вен. Визуализирована правая надпочечниковая вена, которая трижды клипирована и пересечена между клипсами. Затем правый надпочечник с опухолью и прилежащей жировой клетчаткой выделен из окружающих тканей. Препарат помещен в контейнер и удален. Длительность операции составила 60 мин. Продолжительность анестезии

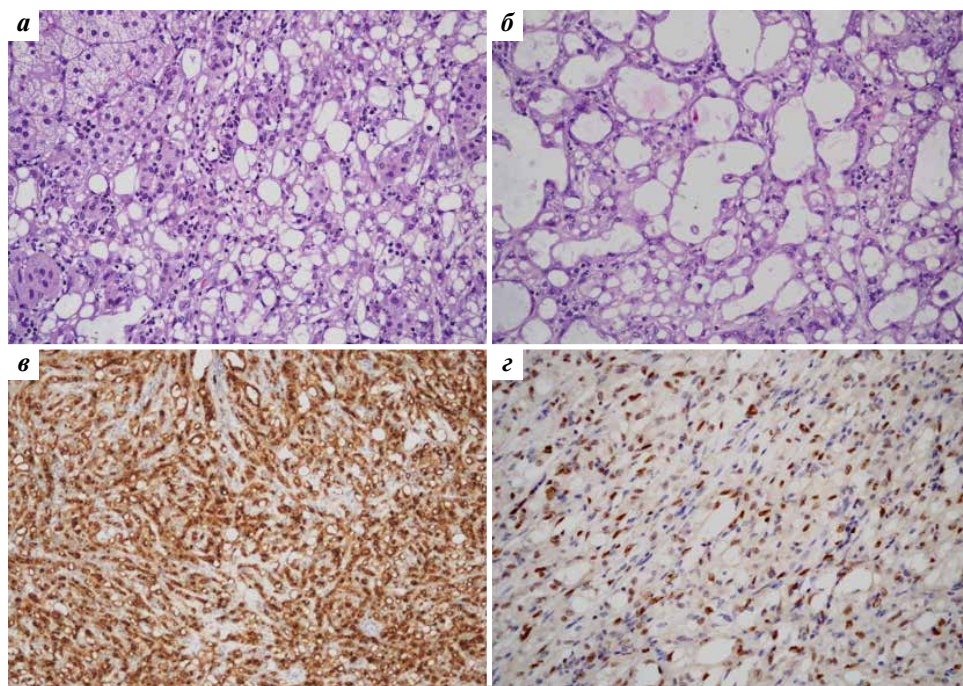


Рис. 2. Гистологическое исследование: а — окраска гематоксилином и эозином ( $\times 20$ ); б — окраска гематоксилином и эозином ( $\times 40$ ); в — экспрессия антитела подопланина (D2-40); г — экспрессия антитела WT-1  
Fig. 2. Histological examination: а — hematoxylin and eosin staining ( $\times 20$ ); б — hematoxylin and eosin staining ( $\times 40$ ); в — podoplanin (D2-40) expression; г — WT-1 antibody expression

зии — 120 мин. Объем интраоперационной кровопотери минимален. Интраоперационно значимых изменений артериального давления не зафиксировано. Послеоперационный период протекал без осложнений.

**Макроскопически:** в корковом веществе надпочечника располагалась опухоль с четкой границей, округлой формы, диаметром 40 мм, серо-коричневого цвета (рис. 1). **Микроскопически:** в корковом слое надпочечника хорошо отграниченная опухоль, состоящая из небольших полостей и щелей, выстланных уплощенными вытянутыми клетками, напоминающими эпителиальные, мезотелиальные и эндотелиальные клетки (рис. 2).

### Заключение

Аденоматоидная опухоль надпочечника — крайне редко встречающееся доброкачественное новообразование, которое обычно выявляется случайно. Однако в представленном клиническом случае у больного данное заболевание протекало под маской феохромоцитомы, что позволило провести раннюю диагностику.

Данная клиническая симптоматика, возможно, была связана с компрессией опухоли на ткани надпочечника, поскольку после адреналэктомии отмечена нормализация артериального давления и уровня метаболитов гормонов коры надпочечников в суточной порции мочи (норметанефрин 109 мкг/сут и метанефрин 87,45 мкг/сут). Таким образом, наблюдение подтверждает, что объемные образования надпочечников могут вызывать развитие клинической картины гормонально-активных опухолей, не являясь таковыми. По нашему мнению, в целях снижения риска развития осложнений такие пациенты должны быть оперированы с соответствующей предоперационной подготовкой.

Данное клиническое наблюдение показывает сложности дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований надпочечников из-за схожести клинической картины и отсутствия корреляции размеров образований с их структурой и плотностными характеристиками при компьютерной томографии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/38/71>.
2. Lehman K.A., Zynger D.L. Adrenal gland & paraganglia. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenaladenomatoid.html>.
3. Lack E.E. Tumors of the adrenal gland. In: Diagnostic Histopathology of Tumors. Ed.: C. Fletcher. 3<sup>rd</sup> edn. Churchill Livingstone Elsevier, 2007. Pp. 1099–122.
4. Delellis R.A., Mangray S. The adrenal glands. In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Eds.: S.E. Mills, D. Carter, J. Green-son. 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2009. Pp. 545–567.
5. Adem C., Schneider M., Hoang C. Pathologic quiz case: an unusual umbilical mass. Arch Pathol Lab Med 2003;127(7):303–4. DOI: 10.5858/2003-127-e303-PQCAU
6. Kaplan M.A., Tazelaar H.D., Hayashi T. et al. Adenomatoid tumor of the pleura. Am J Surg Pathol 1996;20(10):1219–23. DOI: 10.1097/0000478-199610000-00007
7. Hanrahan J.B. A combined papillary mesothelioma and adenomatoid tumor of the omentum: report of the case. Cancer 1971;27: 109–14.
8. Isotalo P.A., Nascimento A.G., Trastek V.F. et al. Extragenital adenomatoid tumor of a mediastinal lymph node. Mayo Clin Proc 2003;78(3):350–4. DOI: 10.4065/78.3.350
9. Benisch B.M. A retroperitoneal mesonephric cystadenoma with features of the adenomatoid tumor of the genital tract. J Urol 1973;110(1):44–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)60110-1
10. Craig J.R., Hart W.R. Extragenital adenomatoid tumor: evidence for mesothelial theory of origin. Cancer 1979;43(5):1678–82. DOI: 10.1002/1097-0142(197905)43:5<1678::aid-cncr2820430518>3.0.co;2-n
11. Evans C.P., Vaccaro J.A., Storrs B.G. Suprarenal occurrence of an adenomatoid tumor. J Urol 1988;139(2):348–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42410-4
12. Hoffmann M., Yedibela S., Hohenberger W. et al. Adenomatoid tumor of the adrenal gland. Int J Surg 2008;6(6):485–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2006.06.025
13. Raaf H.N., Grant L.D., Santoscoy C. et al. Adenomatoid tumor of the adrenal gland: a report of four new cases and a review of the literature. Mod Pathol 1996;9(11):1046–51. <https://www.nordiqc.org/epitope.php?id=77>
14. <http://e-immunohistochemistry.info/web/Calretinin.htm>
15. [http://www.microtesty.ru/catalog/calretinin\\_polyclonal\\_rabbit](http://www.microtesty.ru/catalog/calretinin_polyclonal_rabbit)
16. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsD240.html>
17. Zhao M., Li C., Zheng J. et al. Cystic lymphangioma-like adenomatoid tumor of the adrenal gland: report of a rare case and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2013;6(5):943–50.
18. Golden A., Ash J.E. Adenomatoid tumors of the genital tract. Am J Pathol 1945;21(1):63–79.
19. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(2): 637–44. DOI: 10.1210/jcem.85.2.6372
20. Evans C.P., Vaccaro J.A., Storrs B.G., Christ P.J. Suprarenal occurrence of an adenomatoid tumor. J Urol 1988;139(2):348–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42410-4

**Вклад авторов**

А.П. Чуприна: ведение больного, обеспечение оперативного пособия, редактирование текста статьи;  
А.Н. Бобин: оценка макро- и микропрепарата, анализ литературы, редактирование текста статьи;  
М.С. Печерская: подготовка микропрепарата, оценка макро- и микропрепарата, анализ литературы, написание статьи;  
Р.Е. Сегедин: ведение больного, обеспечение оперативного пособия, анализ литературы, написание статьи.

**Authors' contributions**

A.P. Chuprina: patient management, surgical intervention, article editing;  
A.N. Bobin: evaluation of gross specimen and microsamples, literature analysis, article editing;  
M.S. Pecherskaya: microsample preparation, evaluation of gross specimen and microsamples, literature analysis, article writing;  
R.E. Segedin: patient management, surgical intervention, literature analysis, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.П. Чуприна / A.P. Chuprina: <https://orcid.org/0000-0002-3795-185X>  
А.Н. Бобин / A.N. Bobin: <https://orcid.org/0000-0002-7274-3431>  
М.С. Печерская / M.S. Pecherskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0835-1545>  
Р.Е. Сегедин / R.E. Segedin: <https://orcid.org/0000-0003-3261-3736>

**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.

# Органосохраняющее хирургическое лечение пациента с синхронным двусторонним морфологически бивариантным почечно-клеточным раком с опухолевым тромбозом нижней полой вены и конкрементом лоханочно-мочеточникового сегмента: клиническое наблюдение

К.А. Турупаев<sup>1,2</sup>, А.В. Климов<sup>1</sup>, О.А. Халмурзаев<sup>1</sup>, Г.А. Аракелян<sup>1</sup>, Д.Д. Ладыко<sup>1</sup>, С.Д. Бежанова<sup>1</sup>, В.О. Воробьева<sup>1</sup>, А.В. Смирнова<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Кирилл Андреевич Турупаев [Kir-turupaev@yandex.ru](mailto:Kir-turupaev@yandex.ru)

Рак почки занимает 3-е место в структуре онкоурологических заболеваний. В 4–10 % случаев определяется опухолевый венозный тромбоз нижней полой вены. Описаны единичные случаи органосохраняющего хирургического лечения больных раком почки, осложненным опухолевым венозным тромбозом. В статье представлен редкий клинический случай синхронного двустороннего морфологически бивариантного рака почек с опухолевым тромбозом левой почечной вены, периренального отдела нижней полой вены, конкрементом пиелоуретрального сегмента правого мочеточника.

**Ключевые слова:** рак почки, органосохраняющее хирургическое лечение, опухолевый венозный тромбоз, синхронный двусторонний рак почек, папиллярный почечно-клеточный рак, светлоклеточный почечно-клеточный рак

**Для цитирования:** Турупаев К.А., Климов А.В., Халмурзаев О.А. и др. Органосохраняющее хирургическое лечение пациента с синхронным двусторонним морфологически бивариантным почечно-клеточным раком с опухолевым тромбозом нижней полой вены и конкрементом лоханочно-мочеточникового сегмента: клиническое наблюдение. Онкоурология 2023;19(4):119–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-119-124>

## Organ-preserving surgical treatment of a patient with synchronous bilateral morphologically different renal cell carcinoma, inferior vena cava tumor thrombus and pyeloureteral segment stone: clinical case

К.А. Турупаев<sup>1,2</sup>, А.В. Климов<sup>1</sup>, О.А. Халмурзаев<sup>1</sup>, Г.А. Аракелян<sup>1</sup>, Д.Д. Ладыко<sup>1</sup>, С.Д. Бежанова<sup>1</sup>, В.О. Воробьева<sup>1</sup>, А.В. Смирнова<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**Contacts:** Kirill Andreevich Turupaev [Kir-turupaev@yandex.ru](mailto:Kir-turupaev@yandex.ru)

Kidney cancer is the 3<sup>rd</sup> most common disease in oncological urology. In 4–10 % cases, tumor thrombus of the inferior vena cava is diagnosed. In literature, single-digit number of cases of organ-preserving surgical treatment of patients with kidney cancer complicated by tumor thrombus is described. The article presents a rare clinical case of synchronous bilateral morphologically different kidney cancer with tumor thrombus in the left renal vein, perirenal segment of the inferior vena cava, pyeloureteral segment stone in the right ureter.

**Keywords:** kidney cancer, organ-preserving surgical treatment, tumor thrombus, synchronous bilateral kidney cancer, papillary renal cell carcinoma, clear-cell renal cell carcinoma

**For citation:** Turupaev K.A., Klimov A.V., Khalmurzaev O.A. et al. Organ-preserving surgical treatment of a patient with synchronous bilateral morphologically different renal cell carcinoma, inferior vena cava tumor thrombus and pyeloureteral segment stone: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):119–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-119-124>

## Введение

Рак почки является одним из самых распространенных онкоурологических заболеваний. По данным Globocan, в мире в 2020 г. было зарегистрировано 431 288 новых случаев рака почки и 179 368 летальных исходов от него [1]. В России в 2021 г. было выявлено 12 333 новых случая этой патологии, а число умерших от нее составило 5041 человек. За последние 10 лет прирост заболеваемости раком почки составил в среднем 1,98 %, при этом показатели смертности остаются стабильными [2].

Несмотря на эффективное внедрение в клиническую практику современных комбинаций таргетных и иммуноонкологических препаратов для лечения пациентов с диссеминированными и первично неоперабельными формами рака почки, стандартом лечения локализованных и местно-распространенных форм остается хирургический метод.

В настоящее время хирургическое лечение небольших опухолей почки в значительной мере перешло к органосохраняющим, минимально инвазивным методам, однако для опухолей с высоким нефрометрическим индексом и опухолей категории T1b и более использование таких подходов является спорным в связи с повышенными техническими сложностями и неоднозначными онкологическими и функциональными результатами лечения [3–5].

В рандомизированном проспективном исследовании A.F. Fergany и соавт. продемонстрирована сопоставимость онкологических результатов хирургического лечения пациентов с опухолями T1–2 в группах органосохраняющего лечения и радикальной нефрэктомии [6].

Результаты впоследствии проведенного крупного многоцентрового исследования S.H. Patel и соавт. подтвердили отсутствие неблагоприятного влияния органосохраняющего лечения на риск местного рецидива и общую выживаемость по сравнению с радикальной нефрэктомией у пациентов с клинически установленной категорией cT1–2 и патоморфологической категорией не более pT3a [7]. Функциональные результаты (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) у пациентов с опухолями категории pT3 после органосохраняющего лечения были выше, чем у тех, кто перенес радикальную нефрэктомию [7, 8], что также демонстрирует клиническую целесообразность органосохраняющего лечения пациентов отдельных категорий.

По данным анализа мировой литературы, описаны единичные случаи органосохраняющего хирургиче-

ского лечения подгруппы пациентов со стадией T3 вследствие наличия опухолевого тромба [8–12].

Представляем редкий клинический случай синхронного двустороннего морфологически бивариантного рака почек с опухолевым тромбозом левой почечной вены, периренального отдела нижней полой вены (НПВ), конкрементом пиелоуретрального сегмента правого мочеточника.

## Клинический случай

**Пациент П., 65 лет, считает себя больным с августа 2022 г., когда при обследовании по месту жительства по поводу мочекаменной болезни по данным ультразвукового исследования (УЗИ) были выявлены опухолевое образование левой почки и кисты правой почки (Bosniak II). Пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.**

На амбулаторном этапе были выполнены УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, сосудов нижних конечностей, компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, остеосцинтиграфия, эхокардиография, электрокардиография, спирометрия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия. По результатам инструментальных методов диагностики отдаленных проявлений заболевания не обнаружено. Пациент консультирован кардиологом, анестезиологом-реаниматологом на предмет функциональной переносимости предполагаемого хирургического вмешательства, абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству не выявлено.

По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием были выявлены опухолевое образование в верхней и средней трети левой почки (9 баллов по шкале R.E.N.A.L.), распространяющееся на синус почки, подавляющее чашечно-лоханочную систему (ЧЛС), размером  $5,6 \times 4,1 \times 5,7$  см (рис. 1, а, б), а также дистальное разделение левой почечной вены (из ворот почки выходят 2 ствола (передний и задний), которые сливаются в общий ствол и впадают в НПВ) с подозрением на наличие опухолевого тромба, тянущегося по всей раздвоенной задней почечной вене и пролабирующего в просвет НПВ (рис. 1, в). Правая почка уменьшена в размере до  $4,3 \times 3,5 \times 7,6$  см, паренхима истончена до 1,0 см, в среднем сегменте правой почки (7 баллов по шкале R.E.N.A.L.) по наружной поверхности определяется гипervasкулярное опухолевое образование размером  $2,0 \times 1,6$  см, мягкотканной струк-



**Рис. 1.** Компьютерные томограммы органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: а — аксиальный срез, артериальная фаза: опухоли правой и левой почек (стрелки); б — корональный срез, артериальная фаза: опухоли правой и левой почек (стрелки); в — аксиальный срез, портальная фаза: опухолевый тромбоз, тянущийся по почечной вене и пролабирующий в просвет нижней полой вены (стрелка)  
**Fig. 1.** Contrast-enhanced computed tomograms of the abdominal organs and retroperitoneal space: а — axial section, arterial phase: tumors of the right and left kidneys (arrows); б — coronal section, arterial phase: tumors of the right and left kidneys (arrows); в — axial section, portal phase: tumor thrombus stretching through the renal vein into the inferior vena cava lumen (arrow)

туры, тесно прилежащее к ЧЛС (см. рис. 1, а, б); выделительная функция правой почки отсутствует; в верхней трети правого мочеточника определяется конкремент размером  $1,2 \times 0,7$  см, обтурирующий его просвет.

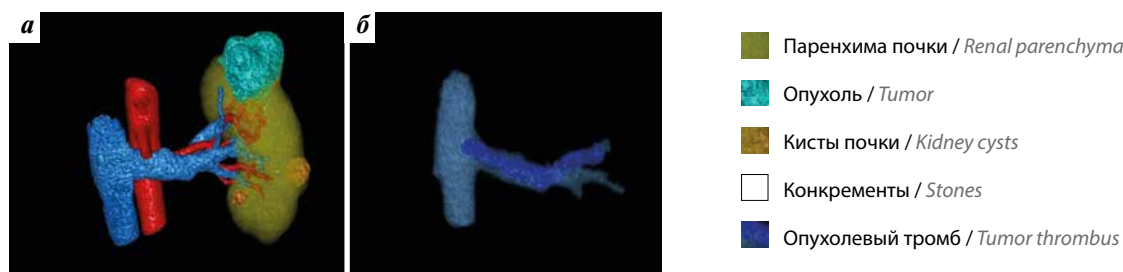
Для планирования хирургического вмешательства была проведена трехмерная реконструкция левой почки с опухолью по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (рис. 2).

По данным лабораторных и инструментальных исследований установлен клинический диагноз: первично-множественные опухоли: опухоль левой почки сТ3аN0M0, III стадия; опухолевый тромбоз левой почечной вены, периренального отдела НПВ; опухоль правой почки сТ1аN0M0, I стадия. Сопутствующие диагнозы: мочекаменная болезнь; конкремент пиелoureтрального сегмента правого мочеточника; хроническая болезнь почек; умеренное снижение СКФ, III стадия; артериальная гипертензия II степени, II стадия; риск сердечно-сосудистых осложнений 2; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз аорты

и коронарных артерий; недостаточность кровообращения 0 степени (по классификации NYHA).

Клиническая ситуация была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирургов-онкоурологов, специалистов по лекарственной терапии, радиологов и реаниматологов. С учетом локализации опухолевых образований левой и правой почек, данных лабораторных и инструментальных методов исследований, наличия сопутствующих заболеваний, потенциально способных повлечь за собой клинически значимое прогрессирование хронической болезни почек, в целях сохранения почечной функции и избавления больного от необходимости гемодиализа было принято решение о попытке выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства в объеме: резекции правой почки, литоэкстракции конкремента пиелoureтрального сегмента правого мочеточника, резекции левой почки, тромбэктомии из левой почечной вены, НПВ.

**Ход операции.** Выполнена срединная лапаротомия. Осуществлен доступ в брюшную полость, забрюшинное пространство. При ревизии в пиелoureтральном сегменте правого мочеточника пальпаторно определялся кон-



**Рис. 2.** Трехмерная реконструкция левой почки с опухолью по данным компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: а — опухоль в верхнем сегменте левой почки, взаиморасположение сегментарных почечных артерий и вен; б — структура опухолевого тромба исходит из сегментарной вены левой почки, продолжается на всем протяжении левой почечной вены. Головка опухолевого тромба располагается в месте впадения левой почечной вены в нижнюю полую вену  
**Fig. 2.** 3D reconstruction of the left kidney with tumor per contrast-enhanced computed tomography of the abdominal organs and retroperitoneal space: а — tumor in the upper segment of the left kidney, relative location of segmental renal arteries and veins; б — structure of the tumor thrombus originates in the segmental vein of the left kidney, stretches through the whole left renal vein. The head of the tumor thrombus is located at the point of entrance of the left renal vein into the inferior vena cava

кремент до 2 см в диаметре. Выполнена литоэкстракция конкремента. При этом отмечалось активное выделение мочи. С учетом сохранения водовыделительной функции правой почки, а также наличия не менее 1 см толщины паренхимы по данным КТ выполнена резекция правой почки в пределах визуально неизменных тканей.

При мобилизации сосудистой ножки левой почки в просвете левой почечной вены определялся опухолевый тромб, верхняя граница которого находилась в периренальном отделе НПВ.

Выделена НПВ в подпеченочном отделе. Установлены сосудистые турникеты на правой почечной вене, в инфраренальном отделе НПВ, подпеченочном отделе НПВ, в области устья левой почечной вены. На левую почечную артерию установлен зажим типа «бульдог».

Сосудистые турникеты на правой почечной вене, в инфраренальном отделе НПВ, подпеченочном отделе НПВ поочередно зажаты. Выполнена кавотомия в периренальном отделе НПВ, тромбэктомия из периренального отдела НПВ, при этом отмечалась фиксация опухолевого тромба в левой почечной вене. Кавотомический разрез ушит. Затянут сосудистый турникет в области устья левой почечной вены. Сосудистые зажимы на инфраренальном отделе НПВ, правой почечной вене, подпеченочном отделе НПВ открыты на 10-й минуте. С техническими сложностями,

обусловленными размером опухоли и прорастанием в ЧЛС, выполнена резекция левой почки в пределах визуально неизменных тканей. При этом в сегментарной вене определялся опухолевый тромб. Выполнена экстракция тромба из сегментарной почечной вены. После рассечения левой почечной вены проведено визуальное полное удаление тромботических масс, фиксированных к интиме на протяжении около 5 мм в области ее дистальной части. Выполнена тщательная ревизия интимы. Разрез левой почечной вены ушит. Снят сосудистый зажим, ранее установленный в области устья левой почечной вены. Проведено ушивание ложа резецированной левой почки с фиксацией гемостатической губки. Зажим с левой почечной артерии снят на 45-й минуте. Объем кровопотери составил 3000 мл.

Послеоперационный период проходил без осложнений. Следует отметить, что необходимость в проведении гемодиализа отсутствовала. Уровень креатинина на 1-е сутки после хирургического вмешательства составил 332 мкмоль/л, на 9-е сутки — 336 мкмоль/л. На рис. 3 отражена динамика уровня креатинина в до-, пери- и послеоперационном периодах. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан из стационара на 10-е сутки после хирургического вмешательства.

По данным гистологического заключения опухоль левой почки была представлена папиллярным почечно-клеточным раком G<sub>4</sub> (по классификации WHO/ISUP 2022 (Всемирной организации здравоохранения/Международного общества урологических патологов)) с очагами рабдоидного строения. Опухоль правой почки была представлена светлоклеточным почечно-клеточным раком G<sub>2</sub> (по классификации WHO/ISUP 2022) типичного гистологического строения.

В целях верификации диагноза двукратно было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CK7, CAIX, AMACR. Экспрессия CK7 в клетках опухолей правой и левой почек отсутствовала. В клетках опухоли левой почки отмечалась диффузная цитоплазматическая экспрессия AMACR, реакция с CAIX отрицательная. В клетках опухоли правой почки отмечалась диффузная мембранная экспрессия CAIX, реакция с AMACR отрицательная (рис. 4).



Рис. 3. Динамика уровня креатинина в до-, пери- и послеоперационном периодах. Пунктирной линией обозначен уровень креатинина в день хирургического вмешательства (20.12.2022)

Fig. 3. Creatinine dynamics in the pre-, peri- and post-operative periods. Dashed line shows creatinine level at the day of surgical intervention (20.12.2022)

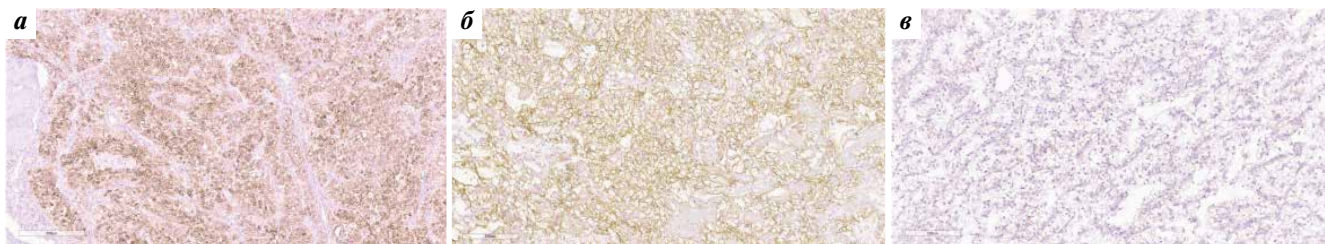


Рис. 4. Гистосканы микропрепаратов прижизненного морфологического исследования ( $\times 100$ ): а — диффузная цитоплазматическая экспрессия AMACR; б — диффузная мембранная экспрессия CAIX; в — отсутствие экспрессии AMACR  
Fig. 4. Histological scans of microsamples from life-time morphological study ( $\times 100$ ): а — diffuse cytoplasmic AMACR expression; б — diffuse membrane CAIX expression; в — absence of AMACR expression

Показатели качества жизни пациента по данным неспецифического опросника SF-36, проведенного на предоперационном этапе и контрольном обследовании через 3 мес, были сопоставимы. В настоящее время пациент жив, ведет активную социальную жизнь, наблюдается у нефролога по месту жительства, гемодиализ не проводится. В рамках контрольного обследования через 3 и 6 мес после хирургического вмешательства были выполнены УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, вен нижних конечностей, КТ с внутривенным контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Данных о наличии рецидива или прогрессировании не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение.

### Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность применения органосохраняющего хирургического подхода у отдельных категорий пациентов группы высокого онкологического риска в случаях, когда сохранение почечной функции крайне необходимо. В связи с отсутствием достаточной доказательной базы о долгосрочной онкологической безопасности органосохраняющего хирургического лечения подгруппы пациентов со стадией Т3, актуальным вопросом является необходимость назначения адъювантной терапии.

Согласно прогностическим моделям UISS (UCLA-Integrated Scoring System) и Leibovich пациент относился к группе высокого риска [13, 14]. Прогноз также ухудшали наличие различных гистологических подтипов опухолей в обеих почках, очагов рабдоидного строения, а также гистопатологическая градация G<sub>4</sub> по Фурману.

В настоящее время консенсус о назначении адъювантной лекарственной терапии не достигнут.

Поиск эффективных адъювантных режимов лечения пациентов с почечно-клеточным раком ведется с 1980-х годов [15–18].

Почти все испытания таргетных препаратов для адъювантной терапии рака почки не достигли первичной конечной точки — увеличения выживаемости без рецидива. Единственное исключение — исследование S-TRAC, в котором было продемонстрировано увеличение выживаемости без прогрессирования на 24 % (6,8 года против 5,6 года; отношение риска рецидива или смерти 0,76; 95 % доверительный интервал 0,59–0,98), однако общая выживаемость достоверно не отличалась (отношение риска смерти 0,92; 95 % доверительный интервал 0,66–1,28) [19].

В регистрационном рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-564 описано преимущество пембролизумаба в адъювантном режиме у пациентов группы промежуточного/высокого риска прогрессирования. Применение пембролизумаба в адъювантном режиме снизило риск рецидива на 32 % [20]. Достоверные данные о влиянии на общую выживаемость еще не получены, что ограничивает использование пембролизумаба в адъювантном режиме в рутинной клинической практике.

### Заключение

Органосохраняющий хирургический подход может быть применим у отдельных категорий пациентов группы высокого онкологического риска, у которых сохранение функции пораженной почки необходимо (единственная, единственная функционирующая почка, двусторонние опухоли) или крайне желательно (наличие сопутствующих заболеваний, способных повлечь за собой клинически значимое снижение функции второй почки). Необходимы дальнейшие исследования в целях оценки отдаленных результатов органосохраняющего лечения пациентов со стадией Т3а с наличием опухолевого тромбоза и определения оптимальной тактики лечения заболевания у пациентов данной категории.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Globocan (IARC) 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. Zhang C., Li X., Hao H. et al. The correlation between size of renal cell carcinoma and its histopathological characteristics: a single center study of 1867 renal cell carcinoma cases. *BJU Int* 2012; 110(11 Pt B):E481–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11173.x
4. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;59(4):543–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.12.013
5. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2):372–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.044
6. Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163(2):442–5.
7. Patel S.H., Uzzo R.G., Larcher A. et al. Oncologic and functional outcomes of radical and partial nephrectomy in pt3a pathologically upstaged renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(6):e723–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.05.002
8. Kolla S.B., Ercole C., Spiess P.E. et al. Nephron-sparing surgery for pathological stage T3b renal cell carcinoma confined to the renal vein. *BJU Int* 2010;106(10):1494–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09293.x

9. Yim K., Aron M., Rha K.H. et al. Outcomes of robot-assisted partial nephrectomy for clinical T3a renal masses: a multicenter analysis. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1107–14. DOI: 10.1016/j.euf.2020.10.011
10. Woldu S.L., Barlow L.J., Patel T. et al. Single institutional experience with nephron-sparing surgery for pathologic stage T3bNxM0 renal cell carcinoma confined to the renal vein. *Urology* 2010;76(3):639–42. DOI: 10.1016/j.urol.2009.10.073
11. Marra G., Gontero P., Brattoli M. et al. Is imperative partial nephrectomy feasible for kidney cancer with venous thrombus involvement? Outcomes of 42 cases and matched pair analysis with a large radical nephrectomy cohort. *Urol Oncol* 2018;36(7):339.e1–8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.04.007
12. Morgan T.N., Dai J.C., Kusin S. et al. Clinical outcomes of robotic assisted partial nephrectomy for pathologic T3a renal masses with venous tumor thrombus. *Urology* 2022;159:120–6. DOI: 10.1016/j.urol.2021.06.054
13. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4559–66. DOI: 10.1200/JCO.2002.05.111
14. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663–71. DOI: 10.1002/cncr.11234
15. Eisen T., Frangou E., Oza B. et al. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: results from the SORCE randomized phase III intergroup trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4064–75. DOI: 10.1200/JCO.20.01800
16. Gross-Goupil M., Kwon T., Eto M. et al. Axitinib *versus* placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29(12):2371–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy454
17. Haas N.B., Manola J., Uzzo R.G. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10032):2008–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00559-6
18. Motzer R.J., Haas N.B., Donskov F. et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib *versus* placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3916–23. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.5324
19. Staehler M., Motzer R.J., George D.J. et al. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. *Ann Oncol* 2018;29(10):2098–104. DOI: 10.1093/annonc/mdy329
20. Powles T., Tomczak P., Park S.H. et al. Pembrolizumab *versus* placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(9):1133–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9

#### Вклад авторов

К.А. Турупаев, А.В. Климов, О.А. Халмурзаев, Г.А. Аракелян, Д.Д. Ладыко, С.Д. Бежанова, В.О. Воробьева, А.В. Смирнова, В.Б. Матвеев: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международными критериями ICMJE (Международного комитета редакторов медицинских журналов). Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации.

#### Authors' contributions

K.A. Turupaev, A.V. Klimov, O.A. Khalmurzaev, G.A. Arakelyan, D.D. Ladyko, S.D. Bezhanova, V.O. Vorob'eva, A.V. Smirnova, V.B. Matveev: article concept development, obtaining and analysis of the data, article writing and editing, article checking and approval.

The authors declare compliance of their authorship with the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. All authors contributed equally to preparation of the publication.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Турупаев / K.A. Turupaev: <https://orcid.org/0000-0001-8887-5108>

А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>

Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>

Д.Д. Ладыко / D.D. Ladyko: <https://orcid.org/0009-0009-5878-6951>

С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>

В.О. Воробьева / V.O. Vorob'eva: <https://orcid.org/0000-0002-6704-3676>

А.В. Смирнова / A.V. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-3240-4141>

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** 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.

Статья поступила: 08.05.2023. Принята к публикации: 11.07.2023.

Article submitted: 08.05.2023. Accepted for publication: 11.07.2023.

# Опыт выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии после гемиабляции предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком с помощью роботического комплекса Focal One: описание клинического случая

А.И. Алавердян<sup>1,2</sup>, А.В. Говоров<sup>1,2</sup>, А.О. Васильев<sup>1-3</sup>, К.Б. Колонтарев<sup>1,2</sup>, Е.А. Прилепская<sup>2</sup>, Д.Ю. Пушкарь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>2</sup>Московский урологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 20;

<sup>3</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

**Контакты:** Артем Ильич Алавердян [dr.alaverdyan@mail.ru](mailto:dr.alaverdyan@mail.ru)

По мере того как новые методы фокального лечения становятся все более популярными при раке предстательной железы (РПЖ), постепенно выявляются и случаи неэффективности терапии, которые требуют коррекции в объеме хирургического или другого метода лечения.

В статье описан опыт радикального лечения РПЖ при выявлении рецидива заболевания после ультразвуковой абляции предстательной железы.

Обследован пациент 58 лет, которому по поводу аденокарциномы предстательной железы 1 год назад выполнено оперативное пособие в объеме гемиабляции предстательной железы слева высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) с помощью роботического комплекса Focal One. Уровень общего простатического специфического антигена крови составил 5,45 нг/мл. По результатам контрольной трансректальной биопсии предстательной железы из 12 точек выявлен рецидив заболевания в контралатеральной (не подвергнутой ранее лечению) доле предстательной железы. Пациенту выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Консольное время операции составило 80 мин. Больной выписан из стационара на 7-е сутки, послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 6-е сутки после контрольной компьютерно-томографической цистографии. Эректильная функция и удержание мочи сохранены. Уровень общего простатического специфического антигена через 6 мес после операции не превышает 0,02 нг/мл.

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с рецидивом/процедивом аденокарциномы предстательной железы после выполнения HIFU при условии достаточного опыта хирурга в проведении робот-ассистированных операций.

**Ключевые слова:** ультразвуковая абляция предстательной железы, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, HIFU, рак предстательной железы, робот-ассистированная хирургия

**Для цитирования:** Алавердян А.И., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Опыт выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии после гемиабляции предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком с помощью роботического комплекса Focal One: описание клинического случая. Онкоурология 2023;19(4):125–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-125-130>

## Experience of robot-assisted radical prostatectomy after hemiablation of the prostate with high-intensity focused ultrasound using the Focal One robotic platform: clinical case

A.I. Alaverdyan<sup>1,2</sup>, A.V. Govorov<sup>1,2</sup>, A.O. Vasilyev<sup>1-3</sup>, K.B. Kolontarev<sup>1,2</sup>, E.A. Prilepskaya<sup>2</sup>, D.Yu. Pushkar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Urological Center, Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 20, 5<sup>th</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

**Contacts:** Artem Il'ich Alaverdyan [dr.alaverdyan@mail.ru](mailto:dr.alaverdyan@mail.ru)

As new methods of focal treatment become more and more popular in the treatment of prostate cancer, cases of ineffective treatment are gradually revealed, which require correction in the volume of surgical or other method of treatment.

The article describes experience of radical treatment of prostate cancer in case of local recurrence of the disease after ultrasound ablation of the prostate.

A 58-year-old man who 1 year ago had undergone high-intensity focused ultrasound (HIFU) hemiablation of the left prostatic lobe using Focal One robotic platform due to prostate adenocarcinoma was examined 1 year after the operation. Total prostate-specific antigen blood level was 5.45 ng/mL. The patient underwent a control transrectal biopsy of the prostate from 12 cores, which revealed recurrence of the disease in the contralateral (previously untreated) prostate lobe. The patient underwent robot-assisted radical prostatectomy. Operative time was 80 minutes. The patient was discharged from the hospital on the 7<sup>th</sup> day with no postoperative complications. The urethral catheter was removed on the 6<sup>th</sup> day after control CT cystography. Erectile function and urine retention were preserved. Total prostate-specific antigen level after 6 months of follow-up did not exceed 0.02 ng/mL.

Robot-assisted radical prostatectomy is an effective and safe method of treatment in patients with recurrent prostatic adenocarcinoma after HIFU if performed by a surgeon with sufficient experience in robot-assisted surgery.

**Keywords:** ultrasound ablation of the prostate, high-intensity focused ultrasound, HIFU, prostate cancer, robot-assisted surgery

**For citation:** Alaverdyan A.I., Govorov A.V., Vasilyev A.O. et al. Experience of robot-assisted radical prostatectomy after hemiablation of the prostate with high-intensity focused ultrasound using the Focal One robotic platform: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):125–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-125-130>

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, диагностируемых у мужчин. В структуре злокачественных новообразований у мужского населения России РПЖ занимает 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого, лидируя по темпу прироста показателей заболеваемости. С 2011 по 2021 г. грубый показатель заболеваемости увеличился более чем в 2 раза (с 84,6 до 187,3 на 100 тыс. населения). Доля больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза злокачественного новообразования, от числа состоявших на учете на конец отчетного года в 2011 г. составила 31,2 %, тогда как в 2021 г. — 63,7 %. В 2021 г. зарегистрировано 38 810 новых случаев данной патологии. Важно отметить, что при общем снижении стандартизованных показателей смертности от всех онкологических заболеваний смертность от РПЖ возросла в сравнении с уровнем 2011 г. [1].

При выявлении клинически локализованного высокодифференцированного РПЖ часто используется тактика активного наблюдения. Фокальные методы лечения [2], такие как абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU), криоабляция, необратимая электропорация и др., применяются в отдельных центрах у тщательно отобранных пациентов [3]. При проведении HIFU воздействие сфокусированного ультразвука на ткань предстательной железы (повышение внутритканевой температуры выше 75 °C) приводит к массивному коагуляционному некрозу

и запуску мозаично протекающих процессов, в исходе которых большая часть пролеченной зоны замещается фиброзной тканью [4].

В литературе сообщается более чем о 60 тыс. пациентов с РПЖ, которым выполнена HIFU-терапия [5]. В 2015 г. в США метод HIFU был включен в список видов лечения локализованного РПЖ согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США и Американской ассоциации урологов. Стоит отметить, что только роботическая система Focal One, с помощью которой возможна прецизионная ультразвуковая абляция, разрешена к применению на территории США. В то же время, по мнению Европейской ассоциации урологов (2022), в связи с отсутствием достаточного объема и качества сравнительных среднесрочных и долгосрочных онкологических результатов HIFU следует предлагать только в рамках спланированных проспективных исследований [6].

В настоящей статье мы описываем опыт радикального лечения РПЖ при выявлении рецидива заболевания (продолженный рост опухоли в непролеченной зоне пораженного органа после фокального или паллиативного лечения) после ультразвуковой абляции предстательной железы с использованием системы Focal One.

## Клинический случай

*Пациенту М., 58 лет, в связи с повышением уровня общего простатического специфического антигена до 5,45 нг/мл 23.06.2021 в лечебно-профилактическом*

учреждении по месту жительства была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы, по результатам которой в 1 из 14 фрагментов ткани (из левой доли) выявлен рост ацинарной аденокарциномы предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3); 1-я прогностическая группа).

При магнитно-резонансной томографии органов малого таза описан участок категории 3 по системе PI-RADS v.2.1 размером 1,2 × 1,4 см в левой доле; объем предстательной железы 34 мл. При повторной оценке микропрепаратов биопсии в экспертном центре диагноз был подтвержден.

Пациент отказался от активного наблюдения, радикальной простатэктомии и лучевой терапии, в связи с чем предложены альтернативные методы лечения. Поскольку на этапе ознакомления с методами лечения больной выбрал терапию, которая в соответствии с клиническими рекомендациями не является «золотым стандартом», по решению консилиума 01.08.2022 пациенту была выполнена повторная картирующая промежностная биопсия предстательной железы для более точной верификации локализации опухолевого процесса. По результатам биопсии в 3 из 32 фрагментов (все из левой доли) выявлен рост ацинарной аденокарциномы, степень дифференцировки по системе градации Глисона 6 (3 + 3) баллов подтверждена. Пациент был включен в проспективное исследование, проводимое клиникой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ.

Пациенту 14.09.2021 была выполнена гемиабляция левой доли предстательной железы HIFU с помощью роботизированного комплекса Focal One (EDAP TMS S.A., Франция).

Послеоперационный период протекал без особенностей. В течение года после операции пациент не отмечал усиления симптомов со стороны нижних мочевых путей или ухудшения эректильной функции. Уровень общего простатического специфического антигена определяли 1 раз в 3 мес, он составлял 2,9; 3,1; 3,6 и 3,5 нг/мл.

Через 1 год после HIFU при пальцевом ректальном исследовании в левой (пролеченной) доле предстательной железы определялось уплотнение диаметром 2 см, прямая кишка над предстательной железой подвижна. В соответствии с протоколом исследования больному была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы, по результатам которой выявлен процесс опухоли в контралатеральной (непролеченной) доле. Патоморфологическое заключение: биоптаты ткани предстательной железы с картиной очаговой лимфоцитарной, плазмочитарной инфильтрации, очаговой железистой атрофией; в 2 из 16 биоптатов (все из правой доли) определяется рост ацинарной аденокарциномы предстательной железы, степень дифференцировки по системе градации Глисона 6 (3 + 3) баллов; периневральная, экстрапростатическая, лимфоцитарная инвазия не определяется; опухоль занимает 10 % ткани всех биоптатов. При магнитно-резонансной томографии органов малого таза объем предстательной железы 25 мл, капсула интактна, в левой доле отмечены изменения, соответствующие перенесенной ультразвуковой абляции.

После обсуждения различных вариантов лечения на консилиуме и с пациентом/членами его семьи (активное наблюдение, радикальная простатэктомия, лучевая терапия, повторное применение абляционной терапии) принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) по нервосберегающей методике.

Пациенту РАРП была выполнена хирургом, имеющим значительный опыт проведения роботических операций. Использована роботизированная хирургическая система Da Vinci Xi (Intuitive Surgical, США). Выделение предстательной железы проведено без технических особенностей. Отделение предстательной железы от прямой кишки и мобилизация сосудисто-нервных пучков (в том числе с левой стороны) также выполнены без технических трудностей: рубцово-спаечный процесс между прямой кишкой и предстательной железой или в зоне левого сосудисто-нервного пучка не выражен. Несмотря на предшествующее оперативное лечение в объеме ультразвуковой абляции слева, сохранение нервов проведено по интрафасциальной методике.

Формирование анастомоза между уретрой и шейкой мочевого пузыря непрерывным швом из шовного материала Stratafix 3/0 на 2 иглах также без особенностей.

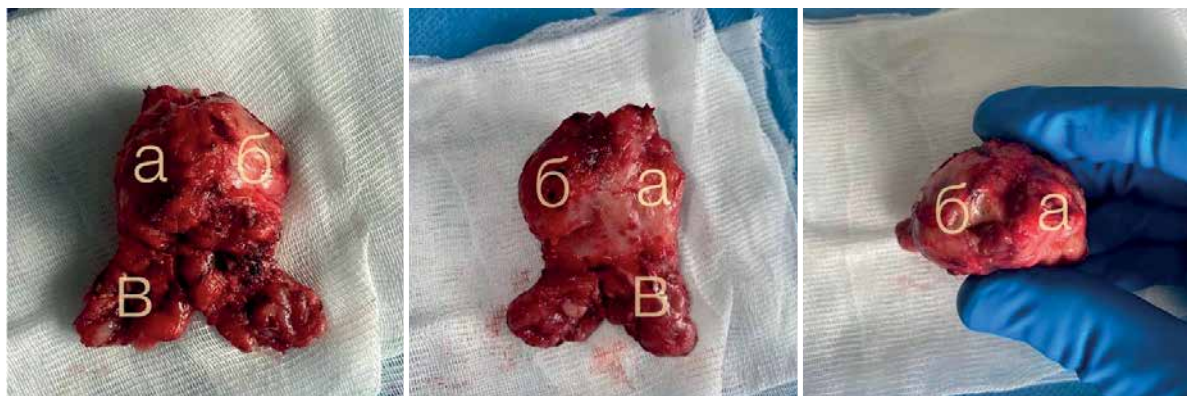
При осмотре макропрепарата: предстательная железа не изменена, покрыта фасцией (рис. 1).

Уретральный катетер удален на 6-е сутки после выполнения контрольной компьютерно-томографической цистографии. Восстановлено самостоятельное мочеиспускание.

Данные патоморфологического исследования: в области верхушки, нижней, средней части предстательной железы справа определяется рост ацинарной аденокарциномы, степень дифференцировки по системе градации Глисона 6 (3 + 3) баллов. Экстрапростатическая инвазия и инвазия в семенные пузырьки не определяются. Края резекции без признаков опухолевого роста (рис. 2). Градирующая группа (ВОЗ, 2016) 1/5; стадия pT2N0M0R0.

У пациента в полном объеме восстановлена функция удержания мочи (через 1 мес), Международный индекс эректильной функции после операции составил 22 балла (через 3 мес).

При гистологическом исследовании ткани удаленной предстательной железы в левой доле, подвергшейся воздействию HIFU-терапии, в заднелатеральных отделах отмечаются четко отграниченные участки фиброза, коллагеноза без опухолевого роста (см. рис. 2). Данные области не имеют железистых структур, характерных для обычного строения ткани предстательной железы. Железистый компонент полностью или частично замещен соединительной тканью, просвет желез заполнен

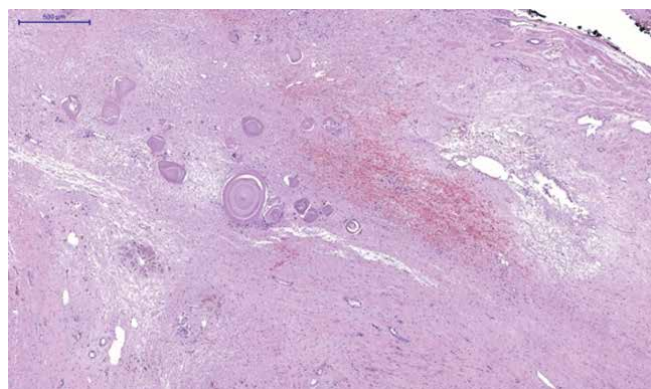


**Рис. 1.** Макропрепарат предстательной железы с семенными пузырьками, размером  $4 \times 4 \times 3$  см, массой 26 г: а — левая доля предстательной железы; б — правая доля предстательной железы; в — семенные пузырьки

**Fig. 1.** Gross specimen of the prostate with seminal vesicles, size  $4 \times 4 \times 3$  cm, weight 26 g: а — left lobe of the prostate; б — right lobe of the prostate; в — seminal vesicles

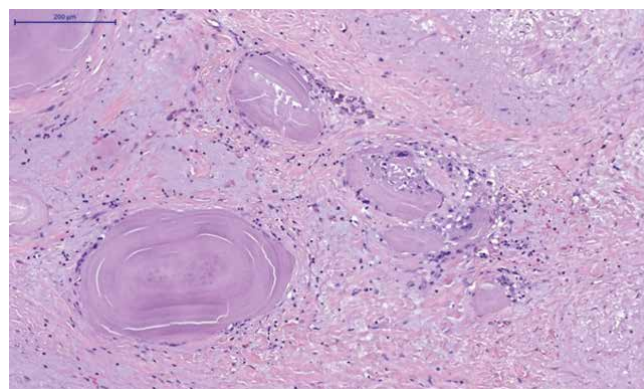
амфифильным веществом, схожим с амилоидными тельцами (*corpora amyloacea*) между сохранившимися эпителиоцитами; в окружающей строме определяется очаговая инфильтрация лимфоцитами, сидерофагами, в строме —

очаговые экстравазаты (рис. 3). В передних отделах предстательной железы изменений, характерных для воздействия сфокусированным ультразвуком, не выявлено (рис. 4).



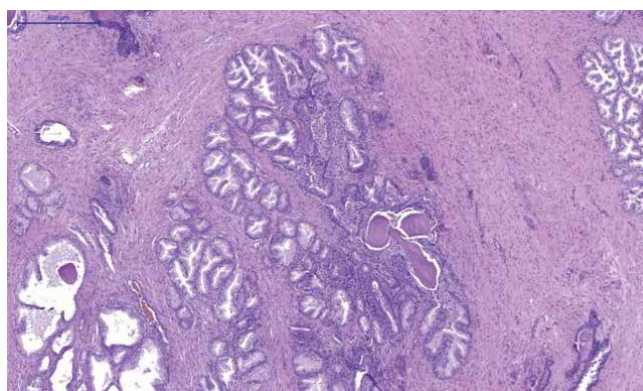
**Рис. 2.** Фрагмент левой доли предстательной железы с изменениями после проведенной гемиабляции высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком

**Fig. 2.** Fragment of the left lobe of the prostate with changes after hemiablation using high-intensity focused ultrasound



**Рис. 3.** Частично сохраненный железистый компонент ткани предстательной железы в области воздействия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком

**Fig. 3.** Partially preserved glandular component of the prostatic tissue in the area of action of high-intensity focused ultrasound



**Рис. 4.** Ткань предстательной железы с доброкачественной железистой гиперплазией, железистой атрофией, базально-клеточной гиперплазией без изменений, характерных для воздействия высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука

**Fig. 4.** Prostatic tissue with benign glandular hyperplasia, basal-cell hyperplasia without changes characteristic of the effect of high-intensity focused ultrasound

## Обсуждение

Выполнение РАРП у больных с рецидивом/процедивом РПЖ после первичной фокальной HIFU-терапии возможно, однако, по данным литературы [7], может быть сопряжено с более высоким риском развития осложнений.

Проведение сальважной радикальной простатэктомии целесообразно только в экспертных центрах в связи с описанными разными авторами техническими трудностями.

Наш опыт демонстрирует отсутствие изменений парапростатической ткани у больного, перенесшего фокальную ультразвуковую абляцию предстательной железы, что теоретически позволяет выполнять данную манипуляцию большему числу специалистов.

Следует признать, что частота образования фистулы/фиброза после HIFU-терапии составляет 1 % [8]. Таким образом, частота травм прямой кишки потенциально может быть выше при выполнении радикальной простатэктомии.

Таким образом, успех последующего лечения в объеме РАРП напрямую зависит не только от опыта роботического хирурга, но и от квалификации специалиста, выполняющего первичное лечение, и используемого оборудования.

Стоит отметить, что новейшие технологии роботического комплекса Focal One позволили нам с высокой точностью выполнить пациенту аблативное лечение левой доли предстательной железы, сохраняя

при этом сосудисто-нервные пучки, не создав технических сложностей для проведения в последующем РАРП по поводу рецидива/процедива РПЖ в контралатеральной доле.

Отдаленные онкологические результаты сальважной РАРП после предшествующего выполнения HIFU с использованием системы Focal One в литературе в настоящее время не описаны.

Правильный отбор, а также стратификация пациентов по риску прогрессирования, конкретизация критериев оценки эффективности лечения и прогноза дальнейшего течения заболевания являются ключом к достижению адекватного онкологического контроля с помощью фокального лечения в объеме ультразвуковой абляции предстательной железы.

## Заключение

Результаты послеоперационного гистологического исследования подтверждают возможность контролируемой прецизионной ультразвуковой абляции ткани предстательной железы у тщательно отобранных пациентов.

Наш опыт выполнения РАРП пациенту, который ранее перенес гемиабляцию предстательной железы HIFU с помощью роботизированного комплекса Focal One, наглядно показывает, что проведение РАРП опытным роботическим хирургом может быть безопасным и эффективным выбором лечения пациентов с рецидивом/процедивом РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.  
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Ahmed H.U., Akin O., Coleman J.A. et al. Transatlantic consensus group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109(11):1636–47. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10633.x
3. Васильев А.В., Говоров А.В., Ширияев А.А. и др. Фокальная терапия рака предстательной железы: селекция пациентов, существующие ограничения и перспективы внедрения в клиническую практику. *Онкоурология* 2017;13(4):55–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-55-63  
Vasilyev A.V., Govorov A.V., Shiryayev A.A. et al. Focal therapy of prostate cancer: patient selection, current limitations, and perspective of introduction into clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017; 13(4):55–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-55-63
4. Левин В.П. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденокарциномы предстательной железы в условиях HIFU-терапии. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2019.  
Levin V.P. Clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of prostatic adenocarcinoma in the context of HIFU therapy. Dis. ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2019. (In Russ.).
5. Chaussy C.G., Thuroff S.F. Robotic high-intensity focused-ultrasound for prostate cancer: what have we learned in 15 years of clinical use? *Curr Urol Rep* 2011;12(3):180–7. DOI: 10.1007/s11934-011-0184-2
6. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022.
7. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Реализация московской программы ранней диагностики и лечения рака предстательной железы. Труды научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Сборник научных трудов. Т. 5. М.: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2020. 128 с.  
Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Vasiliev A.O. et al. Implementation of the Moscow program of prostate cancer early diagnosis and treatment. Proceedings of the Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management. Collection of research articles. V. 5. Moscow: Gosudarstvennoe budzhetnoe uchrezhdenie goroda Moskvy "Nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii zdravookhraneniya i meditsinskogo menedzhmenta Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy", 2020. 128 p. (In Russ.).
8. Mearini L., D'Urso L., Collura D. et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a prospective trial with long-term follow-up. *Scand J Urol* 2015;49(4):267–74. DOI: 10.3109/21681805.2014.988174

**Вклад авторов**

А.И. Алавердян, Е.А. Прилепская: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
А.В. Говоров, К.Б. Колонтарев, Д.Ю. Пушкар: разработка дизайна исследования, техническое редактирование статьи;  
А.О. Васильев: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

A.I. Alaverdyan E.A. Prilepskaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
A.V. Govorov, K.B. Kolontarev, D.Yu. Pushkar: developing the research design, article technical editing;  
A.O. Vasilyev: reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.И. Алавердян / A.I. Alaverdyan: <https://orcid.org/0000-0002-6369-7699>  
А.В. Говоров / A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>  
А.О. Васильев / A.O. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>  
К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: <https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>  
Е.А. Прилепская / E.A. Prilepskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4599-6094>  
Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**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.

# Случаи атипичного солитарного очагового накопления $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 неопластического генеза при ПЭТ/КТ, выполненной у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы

Т.Л. Антонеvская, А.И. Халимон, М.М. Ходжибекова, Л.У. Атакишиева, Г.Ф. Хамадеева, Д.Ю. Ходакова, Т.Н. Лазутина, И.В. Пылова, Н.Н. Волченко, А.В. Леонтьев

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Тамара Леонтьевна Антонеvская [dtamara.doc@gmail.com](mailto:dtamara.doc@gmail.com)

В настоящее время известно, что простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) экспрессируется во многих тканях организма человека помимо предстательной железы как в рамках физиологического состояния, так и при различных патологических процессах. Также известно, что кроме рака предстательной железы (РПЖ) ряд других злокачественных опухолей характеризуются повышенной экспрессией ПСМА, что, по мнению многих авторов, ассоциировано с неоангиогенезом. Эти особенности отражаются на результатах ПСМА-радиолигандной визуализации и требуют комплексного подхода к интерпретации полученных изображений, включая оценку компьютерно-томографической и магнитно-резонансной семиотики. Кроме того, в клинической практике встречаются редкие случаи отдаленного висцерального метастазирования рака предстательной железы в виде солитарных очагов, что необходимо учитывать при интерпретации результатов лучевой визуализации, в том числе позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией.

В данной статье мы представляем 2 клинических случая пациентов, у которых при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, были выявлены солитарные узловатые образования с патологическим накоплением  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 в локализациях, не типичных (за исключением генерализованного процесса) для метастатического распространения рака предстательной железы, — в стенке желудка и левой гемисфере мозжечка. По результатам морфологической верификации из выявленных патологических очагов в первом случае был установлен метастатический опухолевый процесс в виде высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли желудка, во втором — метастатическое поражение мозжечка в рамках олигометастатического рецидива основного заболевания.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, нейроэндокринная опухоль, метастаз в головной мозг, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, простатический специфический мембранный антиген,  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, опухоль желудка, солитарный метастаз

**Для цитирования:** Антонеvская Т.Л., Халимон А.И., Ходжибекова М.М. и др. Случаи атипичного солитарного очагового накопления  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 неопластического генеза при ПЭТ/КТ, выполненной у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы. Онкоурология 2023;19(4):131–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-131-138>

## Atypical neoplastic solitary focal uptake of $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 in PET/CT in patients with biochemically recurrent prostate cancer

T.L. Antonevskaya, A.I. Khalimon, M.M. Khodzhibekova, L.U. Atakishieva, G.F. Khamadeeva, D.Yu. Khodakova, T.N. Lazutina, I.V. Pylova, N.N. Volchenko, A.V. Leontyev

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Tamara Leontyevna Antonevskaya [dtamara.doc@gmail.com](mailto:dtamara.doc@gmail.com)

It is established that prostate-specific membrane antigen (PSMA), despite its name, is expressed in many tissues other than the prostate gland, both within physiological conditions and in various pathological processes. Additionally, apart from prostate cancer, other malignant tumors are characterized by increased PSMA expression which, according to many authors, is associated with neoangiogenesis. These factors are reflected in the results of PSMA-radioligand imaging and require comprehensive approach to image interpretation including evaluation of computed tomography and magnetic resonance semiotics. In addition, rare cases of distant visceral prostate cancer metastasis in the form of solitary lesions also should be considered during interpretation of the results of radiologic imaging including positron emission tomography/computed tomography.

We present two clinical cases in which positron emission tomography/computed tomography revealed solitary foci of pathological [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 uptake outside the areas of typical metastatic spread (with exception of advanced disease) of prostate cancer, specifically in the stomach wall and the left cerebellar hemisphere. In the first case histological examination results revealed a metachronous low grade neuroendocrine tumor of the stomach, in the second case a metastatic lesion of the cerebellum was diagnosed as part of the underlying disease.

**Keywords:** prostate cancer, neuroendocrine tumor, brain metastases, positron emission tomography/computed tomography, prostate-specific membrane antigen, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007, gastric tumor, solitary metastasis

**For citation:** Antonevskaya T.L., Khalimon A.I., Khodzhibekova M.M. et al. Atypical neoplastic solitary focal uptake of  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 in PET/CT in patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):131–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-131-138>

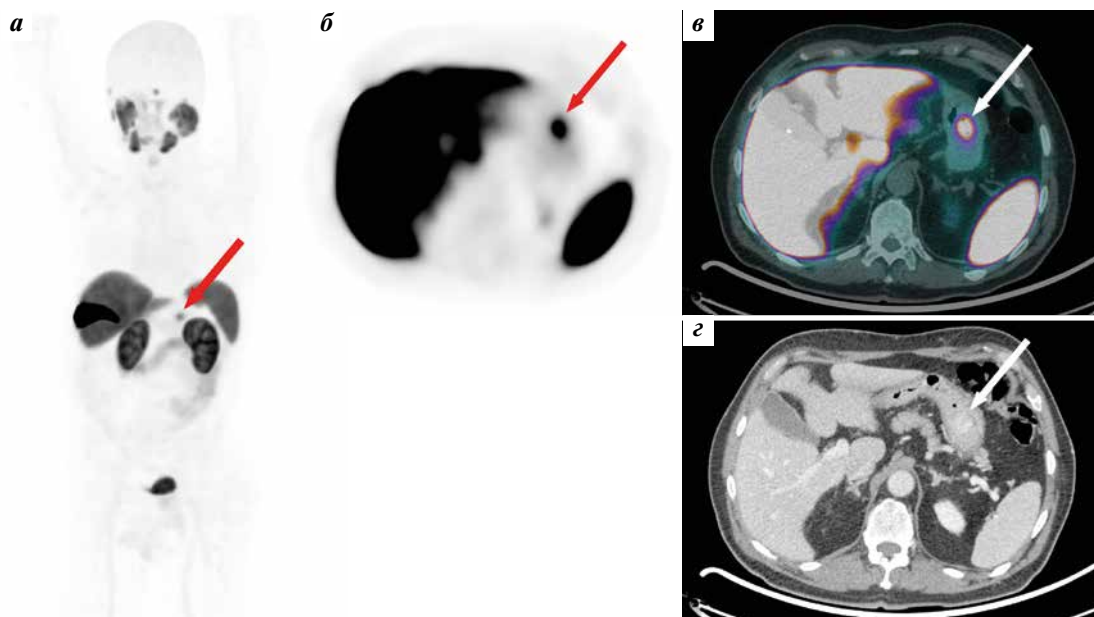
## Введение

Ядерная медицина на протяжении уже многих лет играет важную роль как в диагностике, так и в лечении рака предстательной железы (РПЖ). Стоит отметить, что для визуализации РПЖ разработано и применяется наибольшее количество радиофармацевтических препаратов (РФП), которые условно можно разделить на метаболические и рецепторные агенты, а также радиомеченные антитела. В настоящее время наиболее широко применяемыми РФП для позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), являются такие рецепторные препараты, как лиганды к простатическому специфическому мембранному антигену (ПСМА), экспрессия которого значительно повышена при наиболее часто встречаемых фенотипах РПЖ [1, 2].

Простатический специфический мембранный антиген — мембранный гликопротеин, который активно экспрессируется в эпителиальных клетках РПЖ, что послужило основой для выбора его в качестве активного агента в составе РФП для радионуклидной диагностики и терапии РПЖ. ПЭТ/КТ с низкомолекулярными ингибиторами ПСМА, меченными  $^{68}\text{Ga}$  или  $^{18}\text{F}$ , вошла во многие клинические рекомендации [3–6], являясь ценной методикой на этапе первичного стадирования и биохимического рецидива РПЖ, а также в рамках планирования и оценки эффективности ПСМА-радиолигандной терапии, что подтверждено многочисленными исследованиями. Однако, несмотря на, несомненно, высокую эффективность применения методики у пациентов с РПЖ, растет количество публикаций, посвященных неспецифическому характеру накопления РФП этой группы [7, 8].

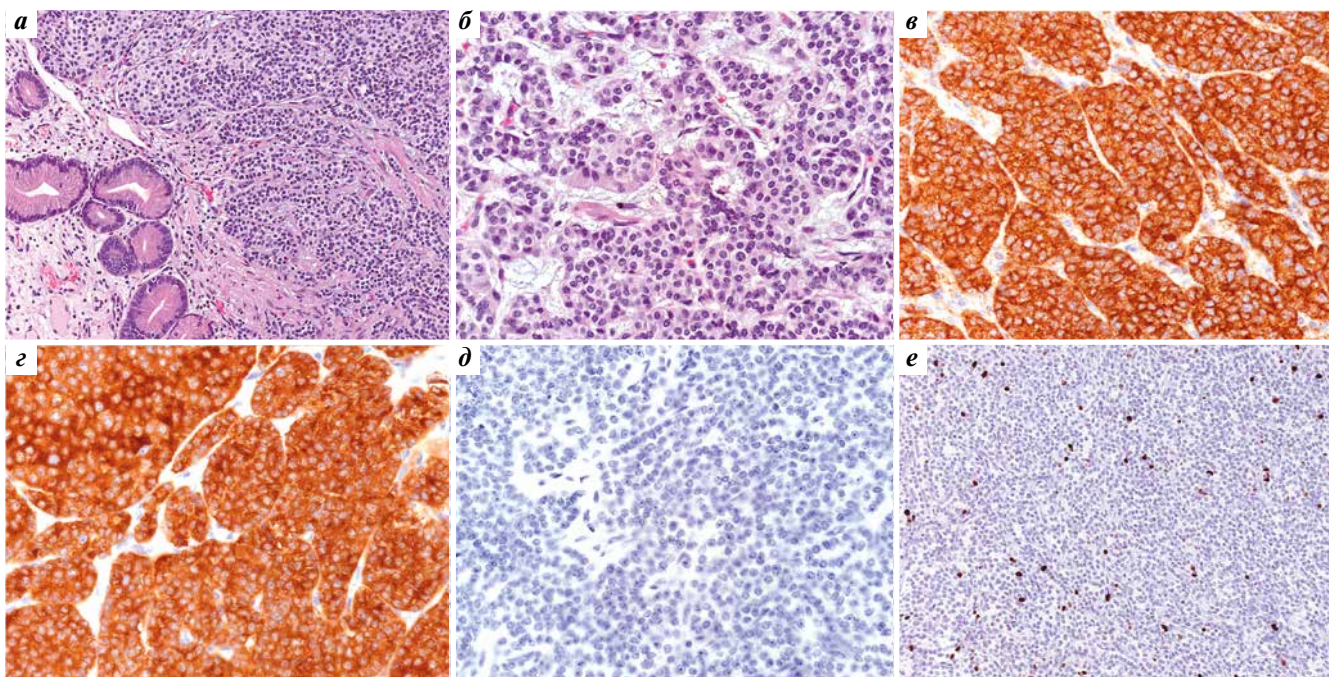
## Клинический случай 1

*У пациента, 70 лет, перенесшего в 2021 г. внутритканевую лучевую терапию по поводу локализованного РПЖ ПВ стадии (T2bN0M0, гистологически — ацинарная аденокарцинома, 7 (3 + 4) баллов по шкале Глисона, Grade group 2, инициальный уровень простатического специфического антигена (ПСА) 14,5 нг/мл), при очередном контрольном обследовании был выявлен биохимический рецидив — уровень ПСА составил 7,5 нг/мл (надир 2,5 нг/мл). При контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза данных о наличии опухолевого процесса получено не было. В целях дальнейшего поиска опухолевых очагов пациенту было назначено проведение ПЭТ/КТ с ПСМА-радиолигандом. По результатам проведенной ПЭТ/КТ с [ $^{18}\text{F}$ ]ПСМА-1007 у пациента был выявлен солитарный очаг интенсивного патологического накопления РФП ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  8,7) в проекции объемного образования в стенке тела желудка, также активно накапливающего рентгеноконтрастный препарат (рис. 1). С учетом солитарного характера выявленных изменений и их локализации, не типичной для метастатического поражения при РПЖ, было решено провести дообследование в объеме эндоскопического исследования желудка с последующей биопсией и морфологической верификацией патологического очага. При проведении эзофагогастродуоденоскопии в средней трети тела желудка по передней стенке с переходом на большую кривизну определялось эпителиальное образование бляшковидной формы с кратерообразным втяжением и эрозированным участком в зоне втяжения, прикрытым фибринозным налетом; выполнена биопсия. Полученная по результатам гистологического исследования картина была характерна для нейроэндокринной опухоли. В целях уточнения*



**Рис. 1.** Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $[^{18}\text{F}]\text{ПСМА-1007}$ . На 3D MIP (а) и аксиальных срезах позитронно-эмиссионной томографии (б) и ПЭТ/КТ (в) в проекции образования стенки желудка с интенсивным контрастированием при компьютерной томографии (г) (белая стрелка) определяется очаг патологического накопления радиофармпрепарата (а, б, в) (красные и белая стрелки)

**Fig. 1.**  $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$  positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). 3D MIP image (a) and axial positron emission tomography (б), PET/CT (в) and computed tomography (г) (white arrow) show a PSMA-positive contrast-enhancing lesion within the gastric wall (а, б, в) (red and white arrows)



**Рис. 2.** Микропрепараты опухоли желудка. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$  (а),  $\times 400$  (б). Опухоль желудка представлена солидными структурами, сформированными некрупными полигональными клетками с зернистой эозинофильной цитоплазмой, относительно четкими межклеточными границами, центрально расположенными ядрами округлой и овальной формы с заметными ядрышками, зернистым хроматином по типу «соль-перец». Очаги некроза в опухоли отсутствуют. В опухолевых клетках представленных препаратов при иммуногистохимическом исследовании отмечается выраженная экспрессия хромогранина А (в) и синаптофизина (г), отсутствие экспрессии простатического специфического антигена (д), Ki-67-положительные клетки — 3 % (е)

**Fig. 2.** Microscopic image of the gastric tumor. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$  (a),  $\times 400$  (б). The gastric tumor is represented by solid structures formed by small polygonal cells with granular eosinophilic cytoplasm, relatively clear intercellular boundaries, and centrally located round and oval nuclei, with noticeable nucleoli, with salt-pepper granular chromatin. No foci of necrosis were detected. Immunohistochemistry shows intense positivity for chromogranin A (в) and synaptophysin (г). Negative reaction with prostate-specific antigen (д). Ki-67 positive cells — 3 % (е)

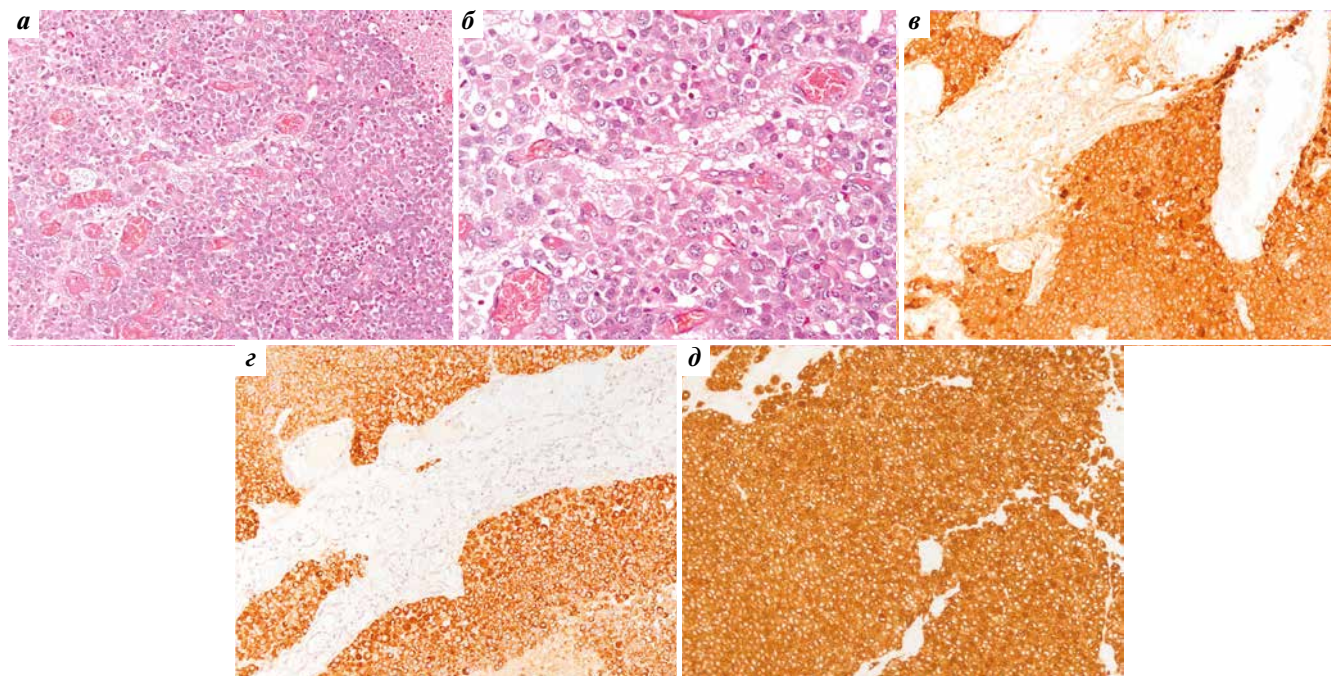
и определения степени злокачественности было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к Ki-67, хромогранину А, синаптофизину, CD56, а также ПСА, результаты которого подтвердили диагноз высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли желудка G2 (Ki-67-положительные опухолевые клетки составили около 3 %) (рис. 2). Таким образом, у пациента был выявлен метастатический опухолевый процесс. В дальнейшем по этому поводу пациент получил хирургическое лечение в объеме парциальной резекции желудка. В рамках лечения РПЖ пациенту была назначена андрогендепривационная терапия агонистами гонадотропного рилизинг-гормона.

### Клинический случай 2

**Пациент**, 78 лет, в 2009 г. получил комбинированное гормонотерапевтическое лечение по поводу РПЖ стадии ПС (T2cN0M0, гистологически — ацинарная аденокарцинома, 10 (5 + 5) баллов по шкале Глисона, Grade group 5, исходный уровень ПСА 5,4 нг/мл), на фоне которого был достигнут уровень ПСА 0,07 нг/мл. В 2011 г. у пациента появились жалобы на головные боли, отмечен рост уровня ПСА до 2,8 нг/мл. В рамках обследования была выполнена МРТ головного мозга (данные не представлены), при которой в правой лобной доле выявлено опухолевое образование. По результатам иммуногистохимического ис-

следования, выполненного после биопсии образования, определялась отрицательная реакция с GFAP, S-100, CDx2 (что позволило исключить опухоль глиального ряда), виментин, CD45, CK7, CK5/14, синаптофизин, хромогранин А, CDx2K, TTF1 и положительная реакция с ПСА, AMACR, CK18, AR (рис. 3). С учетом данных анамнеза, результатов иммуногистохимического исследования (в частности, экспрессии андрогеновых рецепторов и ПСА), а также комплексного лучевого обследования у пациента был установлен олигометастатический рецидив РПЖ в виде солитарного поражения головного мозга. Проведено лечение в объеме микрохирургического удаления новообразования.

В период с 2011 по 2017 г. пациент нерегулярно получал андрогендепривационную терапию агонистами гонадотропного рилизинг-гормона с сохранением стабильного уровня ПСА (не более 0,4 нг/мл). В 2017 г. на фоне отсутствия роста уровня ПСА пациент повторно отметил появление головных болей и головокружения. При МРТ головного мозга (данные не представлены) в правой лобной доле на фоне послеоперационных изменений выявлено аналогичное ранее удаленному опухолевое образование. Проведено микрохирургическое удаление новообразования, по результатам морфологического исследования которого, а также на основании комплексного лучевого обследования установлен 2-й олигометастатический



**Рис. 3.** Микрпрепарат опухоли головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$  (а),  $\times 400$  (б). В глиальной ткани определяется солидная опухоль, состоящая из относительно мономорфных клеток с несколько оттесненными ядрами, вплоть до «перстневидно-подобных». В опухолевых клетках представленных препаратов при иммуногистохимическом исследовании определяется выраженная экспрессия простатического специфического антигена (в), AMACR (г) и CK18 (д)

**Fig. 3.** Microscopic image of a brain tumor. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$  (a),  $\times 400$  (b). Within the glial tissue, a solid tumor formed by relatively monomorphic cells with slightly displaced signet ring-like nuclei is observed. Immunohistochemistry shows intense positivity for prostate-specific antigen (e), AMACR (g) and CK18 (d)

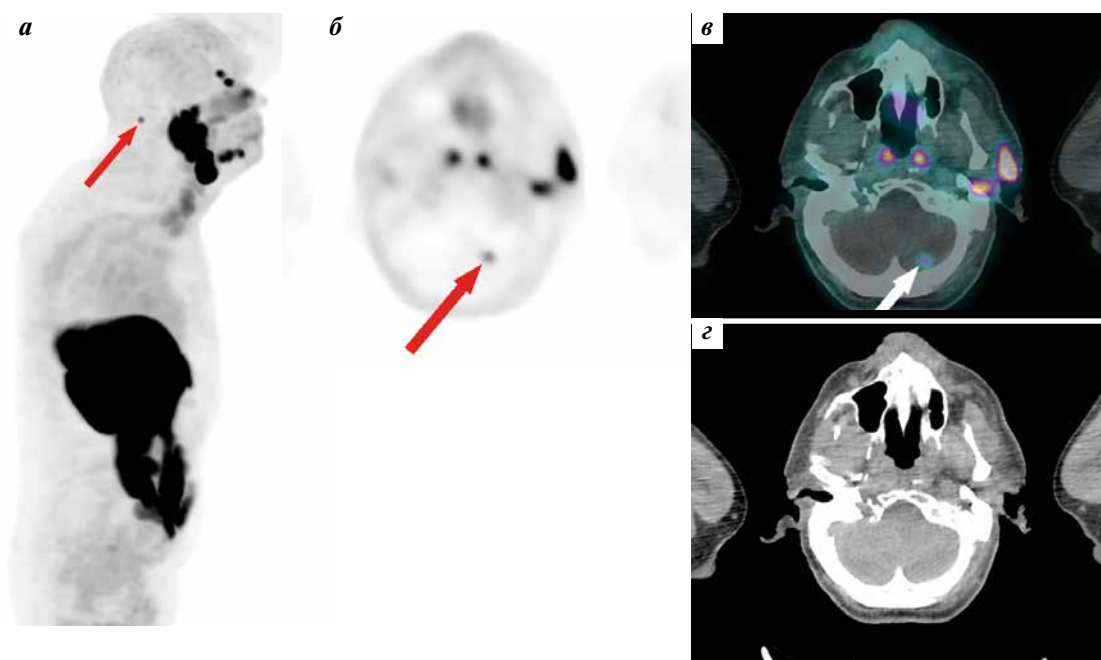


**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием. На T1-взвешенной аксиальной томограмме в левой гемисфере мозжечка определяется очаг патологического неоднородного накопления контрастного препарата, интерпретированный как метастатический (стрелка)

Fig. 4. Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging. T1-weighted axial image revealed a focus of pathological contrast enhancement within the left cerebellar hemisphere interpreted as metastatic (arrow)

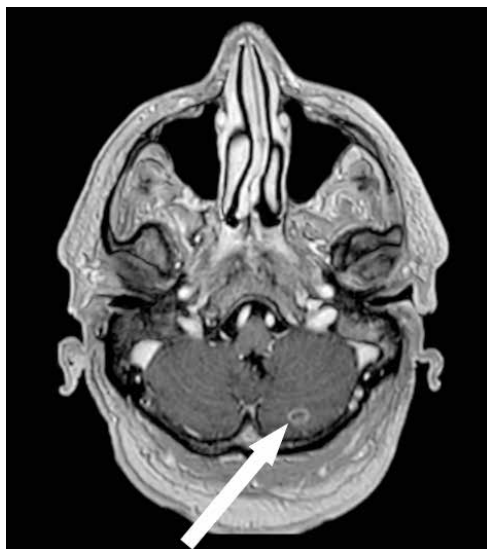
рецидив основного заболевания. В дальнейшем пациент на фоне продолжающейся андрогендепривационной терапии и стабильного уровня ПСА ( $<0,5$  нг/мл) ежегодно проходил контрольные обследования, в том числе МРТ головного мозга. В 2022 г. на фоне уровня ПСА  $0,3$  нг/мл при контрольной МРТ головного мозга было выявлено опухолевое образование левой гемисферы мозжечка (рис. 4), трактуемое как метастатическое. В целях оценки распространенности опухолевого процесса пациенту была выполнена ПЭТ/КТ с  $[^{18}\text{F}]\text{ПСМА-1007}$ , при которой в левой гемисфере мозжечка — в области определяемого при МРТ образования — визуализировался солитарный очаг патологического накопления РФП ( $\text{SUV}_{\text{max}} 3,3$ ) (рис. 5).

С учетом анамнеза и гиперэкспрессии ПСМА на основании данных ПЭТ/КТ был установлен 3-й олигометастатический рецидив основного заболевания. По результатам мультидисциплинарного консилиума была выработана лечебная тактика в виде стереотаксической лучевой терапии на метастатический очаг в мозжечке. Лечение было реализовано в запланированном объеме. При контрольной МРТ в 2023 г. (рис. 6) отмечена положительная динамика со стороны метастатического очага в виде уменьшения его размеров. На момент написания статьи пациент остается под наблюдением без признаков рецидива.



**Рис. 5.** Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $[^{18}\text{F}]\text{ПСМА-1007}$ . На 3D MIP (а) и аксиальных срезах позитронно-эмиссионной томографии (б) и ПЭТ/КТ (в) в левой гемисфере мозжечка определяется очаг патологического накопления радиофармпрепарата (красные и белая стрелки) без убедительных структурных изменений на компьютерной томограмме (г)

Fig. 5.  $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$  positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). 3D MIP (a) and axial positron emission tomography (б), PET/CT (в) scans show focus of pathological PSMA-radioligand uptake within the left cerebellar hemisphere (red and white arrows), with no lesion detected on computed tomography image (г)



**Рис. 6.** Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием после стереотаксической лучевой терапии. На T1-взвешенной аксиальной томограмме отмечается уменьшение размеров опухолевого образования левой гемисферы мозжечка (стрелка)

**Fig. 6.** Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging after radiation treatment. T1-weighted axial image shows a decrease in the tumor size within the left cerebellar hemisphere (arrow)

### Обсуждение

Интерпретацию результатов ПЭТ/КТ с ПСМА-лигандами необходимо проводить с учетом множества факторов: локализации и интенсивности очагов повышенного накопления РФП, ассоциированных с ними структурных изменений при компьютерной томографии и МРТ, клинко-анамнестической картины и группы риска, уровня ПСА. Кроме этого, немаловажным аспектом корректной оценки результатов ПЭТ/КТ является знание паттернов физиологического распределения ПСМА-лигандов, а также их патологического накопления, характерного для метастатического поражения и местного рецидива РПЖ.

В большом числе публикаций освещены как физиологическое накопление ПСМА-лигандов, например в симпатических ганглиях, что может имитировать метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, так и случаи патологической гиперфиксации в новообразованиях различных локализаций, в том числе в нейроэндокринных опухолях. Так, S. Vamadevan и соавт. описывают интенсивное накопление [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-ПСМА ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  14,1) в случайно выявленной высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли перешейки поджелудочной железы у пациента с биохимическим рецидивом РПЖ (ПСА 0,36 нг/л) спустя 3 года после радикальной простатэктомии [9]. В другой публикации М. Prabhu и соавт. также приводят пример гиперфиксации [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-ПСМА-11 в нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы и ее метастазах в печени,

отмечая, однако, менее интенсивное накопление [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-ПСМА-11 в опухолевых очагах по сравнению с [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTANOC [10]. В данной публикации авторы обосновывают дополнительное применение ими [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-ПСМА-11 активным неоангиогенезом, характерным для нейроэндокринных опухолей. На настоящий момент известно, что патоморфологическим обоснованием неспецифической для РПЖ гиперфиксации радиомеченых ПСМА-лигандов выступает гиперэкспрессия ПСМА в клетках эндотелия новообразованных сосудов, что подтверждается положительными результатами иммуногистохимического исследования с антителами к ПСМА.

Рак предстательной железы характеризуется определенным паттерном метастазирования, включающим лимфогенное распространение в тазовые и забрюшинные лимфатические узлы, а также гематогенное распространение в кости и внутренние органы. Стоит отметить, что кости являются преимущественной локализацией отдаленных метастазов, а наличие висцеральных метастазов обычно ассоциировано с генерализацией процесса, быстрым прогрессированием и смертью [11–13]. Солитарные висцеральные метастатические очаги — редкое явление при РПЖ, а в контексте поражения головного мозга (без дальнейшей генерализации процесса) встречаются крайне редко [14]. В связи с этим такие случаи требуют особого внимания со стороны врачей-специалистов, занимающихся диагностикой и лечением пациентов с РПЖ.

Таким образом, важной задачей является проведение дифференциальной диагностики солитарного метастатического поражения при РПЖ и первичной множественности, где ведущую роль, бесспорно, занимает патоморфологическое исследование. Однако немаловажной в контексте решения вопроса о целесообразности морфологической верификации является лучевая картина. Так, согласно системе стандартизации оценки для гибридной ПЭТ-визуализации РПЖ PSMA-RADS, которая впервые была опубликована в 2017 г., пересмотрена в 2023 г. и основывается на 5-балльной шкале Ликерта, солитарные очаги патологической гиперфиксации РФП, расположенные в нетипичных для РПЖ (помимо генерализованного процесса) локализациях, относятся к категории неоднозначных, а именно PSMA-RADS 3С, и требуют (по возможности) проведения морфологической верификации [15, 16]. Применение стандартизированных систем оценки в рутинной практике врача-радиолога позволяет принимать верные решения даже в условиях неоднозначной лучевой картины, в том числе обусловленной редкими паттернами метастазирования.

### Заключение

Представленные клинические случаи демонстрируют неоднозначность картины солитарного очагово-

го накопления ПСМА-радиолигандов у пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ. При интерпретации результатов таких исследований, в том числе с использованием различных систем оценки, основанных

на шкале Ликерта, помимо паттернов визуализации необходимо руководствоваться клинико-анамнестической картиной, а также помнить о вероятности первичной множественности опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Combes A.D., Palma C.A., Calopedos R. et al. PSMA PET-CT in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(11):2594. DOI: 10.3390/diagnostics12112594
- García Garzón J.R., Arcocha Torres M., Delgado-Bolton R. et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed.)* 2018;37(2):130–8. DOI: 10.1016/j.remnm.2017.07.004
- Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf> 3
- Clinical recommendations. Prostate cancer. 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf> 3. (In Russ.).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 4.2023. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
- Fendler W.P., Eiber M., Beheshti M. et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(5):1466–86. DOI: 10.1007/s00259-022-06089-w
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):540–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33
- Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvenniye opukholy. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors. Practical Recommendations of RUSSCO 2021; 11(3s2):540–55. (In Russ.).* DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33
- Malik D., Sood A., Mittal B.R. et al. Nonspecific uptake of <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen in diseases other than prostate malignancy on positron emission tomography/computed tomography imaging: a pictorial assay and review of literature. *Indian J Nucl Med* 2018;33(4):317–25. DOI: 0.4103/ijnm.IJNM\_81\_18
- Grünig H., Maurer A., Thali Y. et al. Focal unspecific bone uptake on [<sup>18</sup>F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(13):4483–94. DOI: 10.1007/s00259-021-05424-x
- Vamadevan S., Shetty D., Le K. et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) avid pancreatic neuroendocrine tumor. *Clin Nucl Med* 2016;41(10):804–6. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001308
- Prabhu M., Damle N.A., Gupta R. et al. Demonstration of <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane Antigen uptake in metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. *Indian J Nucl Med* 2018;33(3):257–8. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM\_6\_18
- Tremont-Lukats I.W., Bobustuc G., Lagos G.K. et al. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2003;98(2):363–8. DOI: 10.1002/cncr.11522
- McCutcheon I.E., Eng K.Y., Logothetis C.J. Brain metastasis from prostate carcinoma: antemortem recognition and outcome after treatment. *Cancer* 1999;86(11):2301–11. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19991201)86:11<2301::aid-cncr18>3.0.co;2-d
- Salvati M., Frati A., Russo N. et al. Brain metastasis from prostate cancer: report of 13 cases and critical analysis of the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24(2):203–7.
- Barakat T., Agarwal A., McDonald R. et al. Solitary brain metastasis from prostate cancer: a case report. *Ann Palliat Med* 2016;5(3):227–32. DOI: 10.21037/apm.2016.04.02
- Rowe S.P., Pienta K.J., Pomper M.G., Gorin M.A. Proposal for a structured reporting system for prostate-specific membrane antigen-targeted PET imaging: PSMA-RADS Version 1.0. *J Nucl Med* 2018;59(3):479–85. DOI: 10.2967/jnumed.117.195255
- Werner R.A., Hartrampf P.E., Fendler W.P. et al. Prostate-specific Membrane Antigen Reporting and Data System Version 2.0. *Eur Urol* 2023;84(5):491–502. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.06.008

### Вклад авторов

Т.Л. Антонеvская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование текста статьи;  
А.И. Халимон, М.М. Ходжибекова: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;  
Л.У. Атакишьева, Н.Н. Волченко: работа с графическим материалом;  
Г.Ф. Хамадеева, Д.Ю. Ходакова: сбор и обобщение данных литературы;  
Т.Н. Лазутина, И.В. Пылова: обзор публикаций по теме статьи;  
А.В. Леонтьев: ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста.

### Authors' contributions

T.L. Antonevskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing, article editing;  
A.I. Khalimon, M.M. Khodzhibekova: editing and approval of the final version of the manuscript;  
L.U. Atakishieva, N.N. Volchenko: work with graphic material;  
G.F. Khamadeeva, D.Yu. Khodakova: collection and consolidation of literature data;  
T.N. Lazutina, I.V. Pylova: reviewing of publications of the article's theme;  
A.V. Leontyev: responsibility for all aspects of the study, article writing, article editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.Л. Антонеvская / T.L. Antonevskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>  
А.И. Халимон / A.I. Khalimon: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>  
М.М. Ходжибекова / M.M. Khodzhibekova: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>  
Л.У. Атакишиева / L.U. Atakishieva: <https://orcid.org/0009-0008-7420-9823>  
Г.Ф. Хамадеева / G.F. Khamadeeva: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>  
Д.Ю. Ходакова / D.Yu. Khodakova: <https://orcid.org/0009-0008-2920-0328>  
Т.Н. Лазутина / T.N. Lazutina: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>  
И.В. Пылова / I.V. Pylova: <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>  
Н.Н. Волченко / N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>  
А.В. Леонтьев / A.V. Leontyev: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>

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

# Когда проводить лучевую терапию после радикальной простатэктомии? Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии (обзор литературы)

И.А. Тараки<sup>1,2</sup>, Е.В. Хмелевский<sup>1</sup>, М.Я. Гаас<sup>2</sup>, Н.В. Воробьев<sup>1,3</sup>, М.А. Созыкин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Маргарита Яковлевна Гаас [rita.gaas@mail.ru](mailto:rita.gaas@mail.ru)

До настоящего времени остаются не решенными вопросы в отношении оптимальных сроков и показаний к проведению лучевой терапии (адъювантной или спасительной) после хирургического лечения рака предстательной железы, поэтому исследования в данном направлении актуальны и востребованы в клинической практике. В статье оценены эффективность адъювантной лучевой терапии по сравнению со спасительной лучевой терапией в отношении выживаемости без рецидива, а также ассоциированные с ними нежелательные явления. В 3 рандомизированных исследованиях и метаанализе подтверждено, что адъювантная лучевая терапия по сравнению со спасительной лучевой терапией не приводит к лучшим показателям выживаемости без рецидива. Выбор между адъювантной и спасительной лучевой терапией должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и риске рецидива. Отложенное проведение лучевой терапии может позволить части пациентам избежать избыточного лечения и ассоциированных с ним нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, радикальная простатэктомия, адъювантная терапия, спасительная терапия, рецидив

**Для цитирования:** Тараки И.А., Хмелевский Е.В., Гаас М.Я. и др. Когда проводить лучевую терапию после радикальной простатэктомии? Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии (обзор литературы). Онкоурология 2023;19(4):139–47. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-139-147>

## When after radical prostatectomy radiotherapy should be performed? Comparison of adjuvant and salvage radiotherapy (literature review)

I.A. Taraki<sup>1,2</sup>, E.V. Khmelevskiy<sup>1</sup>, M.Ya. Gaas<sup>2</sup>, N.V. Vorobyev<sup>1,3</sup>, M.A. Sozykin<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Margarita Yakovlevna Gaas [rita.gaas@mail.ru](mailto:rita.gaas@mail.ru)

The question of optimal times and indications for radiotherapy (adjuvant or salvage) after surgical treatment of prostate cancer remains unanswered. Therefore, studies of this problem are essential and important for clinical practice. The article evaluates the effectiveness of adjuvant radiotherapy compared to salvage radiotherapy in the context of recurrence-free survival and associated adverse events. In 3 randomized clinical trials and meta-analysis, adjuvant radiotherapy did not show improved recurrence-free survival compared to salvage radiotherapy. The choice between adjuvant and salvage radiotherapy should be based on individual patient history and the risk of recurrence. Delayed radiotherapy can help some patients to avoid excessive treatment and associated adverse events.

**Keywords:** radiotherapy, radical prostatectomy, adjuvant therapy, salvage therapy, recurrence

**For citation:** Taraki I.A., Khmelevskiy E.V., Gaas M.Ya. et al. When after radical prostatectomy radiotherapy should be performed? Comparison of adjuvant and salvage radiotherapy (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):139–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-139-147>

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 3-е место в структуре онкологических заболеваний после рака легкого и колоректального рака. Это наиболее частое онкологическое заболевание по выявляемости более чем в 50 % (в 112 из 185) стран мира [1].

Современные варианты лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ включают радикальную простатэктомию (РПЭ), лучевую терапию (ЛТ), брахитерапию и активное наблюдение.

Приблизительно у 2/3 мужчин благодаря проведению РПЭ достигается локальный контроль над заболеванием. Однако в течение 10 лет у 1/3 пациентов выявляется рецидив заболевания.

Пациенты с неблагоприятными факторами прогноза при патоморфологическом исследовании после РПЭ, такими как положительный хирургический край (ПХК), выход опухоли за пределы капсулы предстательной железы и инвазия семенных пузырьков, наиболее подвержены риску развития рецидива заболевания [2–4].

Для мужчин с локализованным РПЖ РПЭ обеспечивает биохимический контроль над заболеванием в 82 и 75 % случаев после 5 и 15 лет соответственно. При наличии факторов риска результаты могут снижаться до 60 и 40 % после 5 и 10 лет соответственно [5].

За биохимический рецидив после РПЭ принимают 2 последовательных повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА)  $>0,2$  нг/мл. Повышение уровня ПСА после операции предшествует появлению структурных изменений, характерных для локального и/или системного прогрессирования [6].

Рецидив РПЖ после хирургического лечения может быть следствием субоптимальной проведенной операции (остаточная опухоль), локального рецидива или скрытого течения метастатического процесса.

На этапе маркерного рецидива РПЖ существует возможность отсрочить наступление отдаленного метастазирования. По данным современных исследований,

у 50–75 % мужчин с РПЖ стадии pT3 после РПЭ в конечном итоге будет выявлен биохимический рецидив [7].

## Неблагоприятные морфологические факторы Сравнение стадий T3a и T3b

Картина рецидива заболевания отличается у пациентов со стадиями РПЖ pT3a и pT3b. При экстрапростатическом распространении (pT3a) достижение местного контроля обычно представляет проблему, особенно при наличии ПХК. Напротив, при РПЖ с инвазией семенных пузырьков (pT3b) отмечается более высокий риск отдаленного прогрессирования заболевания, независимо от состояния хирургического края.

Эффективность адъювантной ЛТ не отличается при лечении пациентов с РПЖ стадий pT3a и pT3b [8].

## Положительный хирургический край

Течение заболевания у мужчин при наличии ПХК (R1) после РПЭ может варьировать. Даже выявление множественных областей ПХК не считается гарантией рецидива заболевания.

Понимание влияния ПХК и адъювантной терапии требует выявления модифицируемых и немодифицируемых факторов. Факторы риска, не поддающиеся изменениям, в значительной степени обусловлены биологией заболевания. Именно они определяют как частоту рецидивов, так и эффективность адъювантной терапии [9].

Протяженность ПХК  $\geq 3$  мм и/или наличие мультифокальных ПХК статистически значимо влияют на показатели выживаемости без прогрессирования [10, 11].

## Сумма баллов по шкале Глисона

Оценка по шкале Глисона при ПХК также влияет на вероятность системного прогрессирования и опухолеспецифическую выживаемость.

В исследовании, включившем 1036 пациентов, перенесших РПЭ, у 338 (33 %) был выявлен ПХК. При среднем периоде наблюдения 13 лет первичная оценка по шкале Глисона 4 балла в зоне резекции была связана с худшими показателями безрецидивной вы-

живаемости по сравнению с первичной оценкой по шкале Глисона 3 балла и отрицательным хирургическим краем (74 % против 90 и 93 % соответственно). Показатель опухолевоспецифической выживаемости также был ниже в этой группе (86 % против 96 и 97 % соответственно) [9, 12].

### Адьювантная и спасительная лучевая терапия Терминология

**Адьювантное лечение** представляет собой дополнительную опцию, проводимую в срок до 6 мес после РПЭ у пациентов с неблагоприятными патоморфологическими факторами, в целях снижения риска рецидива.

**Спасительная (отложенная) ЛТ** подразумевает проведение ЛТ на область ложа предстательной железы и окружающих тканей (включая пути лимфооттока) у пациентов с повышением уровня ПСА, но без признаков системного прогрессирования заболевания. Показанием для начала терапии может быть уровень ПСА  $>0,2$  нг/мл.

### Аргументы за адьювантную лучевую терапию

Результаты отдаленных наблюдений в крупных клинических исследованиях подтверждают, что лечение переносится без выраженных нежелательных явлений (III–IV степеней тяжести), улучшает показатели безрецидивной выживаемости у пациентов, имеющих стадию заболевания pT3 или протяженный ПХК [13–16].

Встречается все больше подтверждений, что адьювантная ЛТ улучшает показатели общей выживаемости [17–19].

Если отложить проведение немедленной ЛТ и выполнить ее при первых намеках на рост уровня ПСА, существует вероятность, что в этот момент заболевание не будет носить локализованный характер (вероятность

отдаленного метастазирования). Этот фактор теряет значение, если течение РПЖ соответствует модели «ранней» диссеминации.

### Аргументы против адьювантной лучевой терапии

Как и в случае с биопсией предстательной железы, всегда существует вероятность избыточного лечения. Так, среди мужчин группы высокого риска прогрессирования послеоперационное лечение может быть проведено и тем пациентам, которым оно могло бы никогда не потребоваться.

Частота нежелательных явлений встречается чаще при адьювантной ЛТ, чем при спасительной ЛТ. Мета-анализ 3 рандомизированных клинических исследований, касающихся результатов адьювантной и ранней спасительной ЛТ (при росте уровня ПСА), продемонстрировал, что выживаемость без прогрессирования сопоставима в этих 2 группах, однако вероятность избыточного лечения и частота возникновения нежелательных явлений были ниже в группе спасительной ЛТ [20].

Далее представлены результаты этих 3 крупных исследований.

### Исследование RADICALS-RT

В исследование были включены 1396 пациентов в течение 9 лет с 22 ноября 2007 г. по 30 декабря 2016 г. Критерии включения представлены на рис. 1. Мужчины были случайным образом разделены на 2 группы: адьювантной ЛТ ( $n = 697$ ) и спасительной ЛТ ( $n = 699$ ). Средний возраст пациентов составил 65 лет (межквартильный размах 60–68 лет), средний уровень ПСА — 7,9 нг/мл.

На момент рандомизации повышения уровня ПСА не отмечалось. Медиана времени наблюдения составила 4,9 года. На момент анализа 223 (32 %) пациентам группы спасительной ЛТ была проведена ЛТ в течение

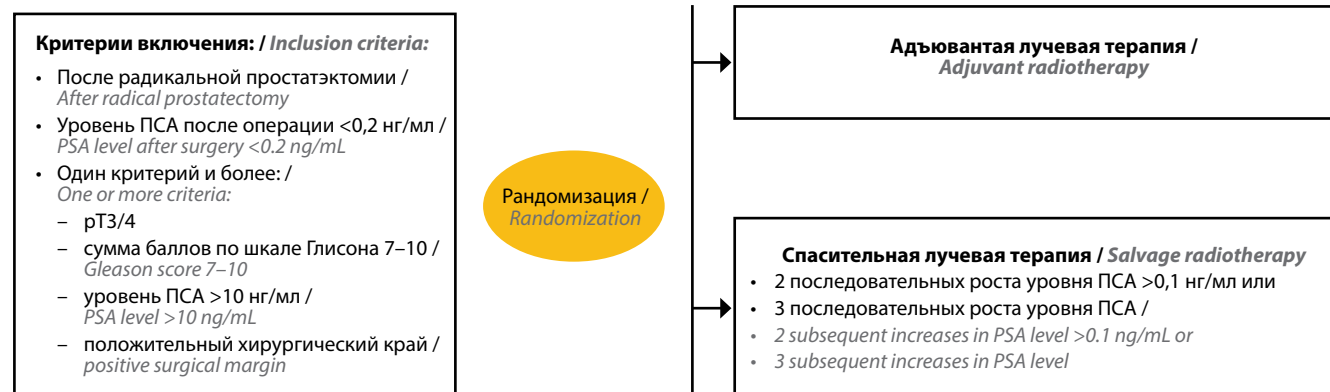


Рис. 1. Дизайн исследования RADICALS-RT. Здесь и на рис. 2: ПСА — простатический специфический антиген  
Fig. 1. RADICALS-RT study design. Here and in fig. 2: PSA — prostate-specific antigen

5 лет после рандомизации. Всего было зарегистрировано 169 случаев биохимического рецидива: 87 — в группе адъювантной ЛТ и 82 — в группе спасительной ЛТ.

Не выявлено различий в группах адъювантной и спасительной ЛТ в отношении выживаемости без биохимического рецидива (для адъювантной ЛТ отношение рисков (ОР) 1,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,81–1,49;  $p = 0,56$ ). Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива составила 85 % в группе адъювантной ЛТ и 88 % в группе спасительной ЛТ. С учетом времени медианы наблюдения судить об отдаленных результатах не представляется возможным.

Нежелательные явления чаще регистрировались в группе адъювантной ЛТ. Большинство случаев диареи, проктита и цистита было низкой степени тяжести, об осложнениях III–IV степеней тяжести сообщалось примерно в 1 % случаев. В обеих группах степень тяжести нежелательных явлений была сопоставима, однако в группе адъювантной ЛТ через год после рандомизации отмечалась миграция степени тяжести осложнений, которая затем нормализовалась в последующие годы [13].

### Исследование GETUG-AFU 17

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании GETUG-AFU 17, проведенном в 46 клиниках Франции, адъювантная ЛТ сравнивалась со спасительной ЛТ в сочетании с краткосрочной андроген-депривационной терапией (АДТ) у мужчин с локализованным РПЖ после РПЭ [15].

В исследование включались мужчины с локализованной аденокарциномой предстательной железы, перенесшие РПЭ с тазовой лимфаденэктомией и без нее, которые имели стадии pT3a, pT3b или pT4a (с инвазией шейки мочевого пузыря), pNx (без тазовой лимфаденэктомии) или pN0 (при отрицательных результатах лимфаденэктомии), а также пациенты с выявленным ПХК (рис. 2).

Первичной конечной точкой исследования GETUG-AFU 17 была бессобытийная выживаемость, оцениваемая как время от рандомизации до первого документированного события, такого как рецидив заболевания (локорегионарный или метастатический), биохимическое прогрессирование или смерть. Вторичными конечными точками были общая выживаемость, выживаемость без метастазирования и частота острых и поздних токсических эффектов. Исследование было разработано для того, чтобы показать 10 % увеличение 5-летней бессобытийной выживаемости с 60 % при ранней спасительной ЛТ до 70 % при адъювантной ЛТ (ОР 0,70).

В исследование в период с 7 марта 2008 г. по 23 июня 2016 г. были включены 424 пациента, прооперированные в 46 французских центрах. Пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: 1-я ( $n = 212$ ) — адъювантная ЛТ и 2-я ( $n = 212$ ) — спасительная ЛТ. На момент анализа 54 % пациентов 2-й группы была проведена ЛТ после выявления биохимического рецидива. Биохимический рецидив перед началом спасительной ЛТ был определен как уровень ПСА  $>0,2$  нг/мл, подтвержденный через 4 нед после операции. Важно отметить, что послеоперационная ЛТ сочеталась с АДТ в обеих группах (6 мес терапии трипторелином). У всех пациентов ЛТ проводилась в течение 7 нед в дозе 66 Гр за 33 фракции по 2 Гр, 5 дней в неделю. ЛТ на область лимфатических узлов малого таза выполнялась в дозе 46 Гр за 23 фракции по 2 Гр, 5 дней в неделю.

При первичном анализе результатов было зарегистрировано 58 неблагоприятных событий: 25 — в 1-й группе и 33 — во 2-й группе. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 92 % (95 % ДИ 86–95) в 1-й группе и 90 % (95 % ДИ 85–94) — во 2-й группе (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,48–1,36;  $p = 0,42$ ). Пятилетняя общая выживаемость составила 96 % (95 % ДИ 92–98) в 1-й группе и 99 % (95 % ДИ 96–100) во 2-й группе (ОР 1,60; 95 % ДИ 0,71–3,60;  $p = 0,25$ ).

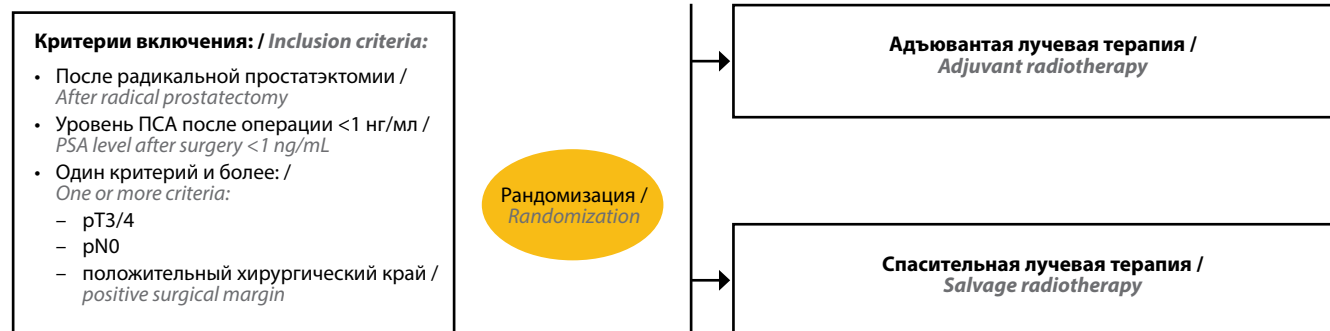


Рис. 2. Дизайн исследования GETUG-AFU 17  
Fig. 2. GETUG-AFU 17 study design

Острые токсические эффекты наблюдались у 87 % пациентов 1-й группы и у 44 % пациентов 2-й группы. Поздние мочеполовые нежелательные явления зарегистрированы у 73 и 29 % пациентов соответственно.

### Исследование RAVES

В рандомизированном контролируемом исследовании TROG 08.03/ANZUP RAVES, проведенном в 32 онкологических центрах Австралии и Новой Зеландии, адъювантная ЛТ сравнивалась со спасительной ЛТ после РПЭ. В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие РПЭ по поводу РПЖ, с патоморфологическими признаками высокой агрессивности онкологического процесса: наличием ПХК, экстрапростатического распространения или инвазии семенных пузырьков. Послеоперационный уровень ПСА должен был быть  $\leq 0,1$  нг/мл. Доза ЛТ в обеих группах пациентов составляла 64 Гр за 32 фракции. Адъювантную ЛТ проводили в течение 6 мес после РПЭ, спасительную ЛТ — в течение 4 мес после выявления повышенного уровня ПСА ( $>0,2$  нг/мл). Для обеих групп биохимическое прогрессирование определялось как повышение уровня ПСА до  $0,4$  нг/мл и более после ЛТ и его последующий рост.

Первичным критерием эффективности было отсутствие биохимического прогрессирования онкологического процесса, вторичными критериями — время до начала АДТ, выявления локального, регионарного и отдаленного прогрессирования, а также показатель общей выживаемости пациентов. Дополнительными вторичными критериями (не сообщенными в первом анализе) были побочные эффекты, показатель выживаемости по данному заболеванию, годы жизни с поправкой на качество и финансовые затраты, качество жизни, наличие тревоги и депрессии. С точки зрения расчета эффективности спасительная ЛТ может считаться не уступающей адъювантной ЛТ, если 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования окажется не более чем на 10 % ниже (т. е.  $>64$  %), чем для адъювантной ЛТ.

В период с 27 марта 2009 г. по 31 декабря 2015 г. 333 пациента после РПЭ были случайным образом разделены на 2 группы: 1-я ( $n = 166$ ) — адъювантная ЛТ, 2-я ( $n = 167$ ) — спасительная ЛТ. Средний срок наблюдения составил 6,1 года (межквартильный размах 4,3–7,5 года). При анализе было выявлено 25 случаев биохимического прогрессирования в 1-й группе и 30 — во 2-й. Пятилетняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 86 % (95 % ДИ 81–92) в 1-й группе и 87 % (95 % ДИ 82–93) во 2-й группе. Мочеполовые нежелательные явления были  $\geq$  II степени тяжести и зарегистрированы в 54 % случаев во 2-й группе по сравнению с 70 % случаев в 1-й группе (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,17–0,68;  $p = 0,0022$ ).

### Метаанализ ARTISTIC Collaborative

Благодаря 3 одновременно разработанным рандомизированным контролируемым исследованиям были накоплены данные для сравнительной оценки эффективности стратегий адъювантной и спасительной ЛТ (табл. 1). В каждом из этих исследований были оценены разные первичные результаты: время без метастазирования (RADICALS-RT), бессобытийная выживаемость (GETUG-AFU 17) и выживаемость без биохимического прогрессирования (RAVES). Эти данные были выбраны в качестве промежуточных из-за сложности накопления информации и проведения исследования долгосрочных результатов выживания.

С учетом того что каждое исследование было разработано для оценки разных результатов, в совместной работе был определен первичный результат в виде бессобытийной выживаемости, определяемой как время от рандомизации до первого биохимического, клинического или рентгенографического прогрессирования, начала лечения, смерти от РПЖ и уровень ПСА  $\geq 2,0$  нг/мл в любое время после рандомизации.

Основным критерием включения пациентов во всех перечисленных исследованиях было наличие у пациентов после РПЭ по крайней мере одного признака высокого онкологического риска: стадии рТ3 или рТ4, суммы баллов по шкале Глисона 7–10, предоперационного уровня ПСА  $\geq 10$  нг/мл или ПХК.

У всех пациентов послеоперационный уровень ПСА не должен был превышать  $0,2$  нг/мл, за исключением некоторых ранних исследований адъювантной ЛТ. Однако важно понимать различия между испытаниями. В RADICALS-RT были включены пациенты с установленной стадией заболевания рТ3 или рТ4, в GETUG-AFU 17 — пациенты со стадией рТ3 или рТ4а и ПХК, в RAVES — пациенты по крайней мере с одним ПХК (в том числе среди пациентов с РПЖ стадии рТ2) или экстракапсулярным распространением.

Во всех исследованиях пациенты были рандомизированы на 2 группы: адъювантной ЛТ и спасительной ЛТ, проводимой при выявлении биохимического рецидива.

Режимы лечения, как подробно описано ранее, несколько варьировались. Так, в исследовании GETUG-AFU 17 пациентам дополнительно проводилась АДТ, которая была запрещена в исследовании RAVES и назначалась либо по усмотрению лечащего врача, либо в рамках 2-й рандомизации (RADICALS-HT) в исследовании RADICALS. Кроме этого, заметны различия в дизайне проведенных исследований: RADICALS-RT и GETUG-AFU 17 были разработаны с целью доказать превосходство спасительной ЛТ над стандартом лечения, RAVES — для подтверждения того, что спасительная ЛТ как минимум не хуже адъювантной.

Таблица 1. Сравнение клинических исследований

Table 1. Comparison of the clinical trials

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                                                                                           | RADICALS-RT                                                                                                                                                                                 | GETUG-AFU 17                                                                                                                  | RAVES                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Период набора пациентов<br>Time of patient enrolment                                                                                                                                                                       | 22.11.2007–30.12.2016                                                                                                                                                                       | 07.03.2008–23.06.2016                                                                                                         | 27.03.2009–31.12.2015                                                                                                       |
| Критерии включения<br>Inclusion criteria                                                                                                                                                                                   | Один и более: pT3a, pT3b, pT4, сумма баллов по шкале Глисона 7–10<br>One or more: pT3a, pT3b, pT4, Gleason score 7–10                                                                       | pT3a, pT3b, pT4a, ПХК, выход за пределы капсулы предстательной железы<br>pT3a, pT3b, pT4a, PSM, exit beyond prostatic capsule | pT2, pT3a, pT3b, ПХК, выход за пределы капсулы предстательной железы<br>pT2, pT3a, pT3b, PSM, exit beyond prostatic capsule |
| Сроки адъювантной ЛТ<br>Time of adjuvant RT                                                                                                                                                                                | ≤6 мес после РПЭ<br>≤6 months after RPE                                                                                                                                                     | ≤6 мес после РПЭ<br>≤6 months after RPE                                                                                       | ≤6 мес после РПЭ<br>≤6 months after RPE                                                                                     |
| Показание для начала спасительной ЛТ<br>Indication for starting salvage RT                                                                                                                                                 | ≤2 мес от роста уровня ПСА<br>≤2 months from PSA level increase                                                                                                                             | Как можно быстрее после рецидива, пока уровень ПСА ≤1 нг/мл<br>As soon as possible after recurrence while PSA level ≤1 ng/mL  | Уровень ПСА ≥0,2 нг/мл<br>PSA level ≥0.2 ng/mL                                                                              |
| Область облучения<br>Irradiation area                                                                                                                                                                                      | Ложе предстательной железы<br>Prostatic bed                                                                                                                                                 | Ложе предстательной железы<br>Prostatic bed                                                                                   | Ложе предстательной железы<br>Prostatic bed                                                                                 |
| Режим ЛТ<br>RT regimen                                                                                                                                                                                                     | 66 Гр за 33 фракции<br>или 52,5 Гр за 20 фракций<br>66 Gy in 33 fractions<br>or 52.5 Gy in 20 fractions                                                                                     | 66 Гр за 33 фракции<br>66 Gy in 33 fractions                                                                                  | 64 Гр за 32 фракции<br>64 Gy in 32 fractions                                                                                |
| Гормональная терапия<br>Hormone therapy                                                                                                                                                                                    | Опция для 2-й рандомизации или вне исследования, по решению консилиума<br>Option for 2 <sup>nd</sup> randomization or outside of the trial in accordance to the decision of a medical board | Все пациенты получили гормональную терапию в дополнение к ЛТ<br>All patients received hormone therapy in addition to RT       | Нет<br>No                                                                                                                   |
| Сравнение адъювантной и спасительной ЛТ (бессобытийная выживаемость), отношение рисков (95 % доверительный интервал)<br>Comparison of adjuvant and salvage RT (event-free survival), risk ratio (95 % confidence interval) | 1,10 (0,81–1,49)                                                                                                                                                                            | 0,57 (0,30–1,08)                                                                                                              | 0,87 (0,75–1,21)                                                                                                            |

**Примечание.** ПХК – положительный хирургический край; ЛТ – лучевая терапия; РПЭ – радикальная простатэктомия; ПСА – простатический специфический антиген.

*Note.* PSM – positive surgical margin; RT – radiotherapy; RPE – radical prostatectomy; PSA – prostate-specific antigen.

Характеристики пациентов, включенных в систематический обзор, отражают характеристики исследований: средний возраст пациентов составлял 64–65 лет, у большинства была выявлена либо стадия заболевания pT3a/b (79,8 %), либо ПХК (70,9 %), либо экстракапсулярное распространение (76,9 %).

В общей сложности пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациентам 1-й группы была проведена адъювантная ЛТ ( $n = 1075$ ), больным 2-й группы – спасительная ЛТ ( $n = 1078$ ).

Объединение результатов всех 3 исследований по показателю 5-летней бессобытийной выживаемости

выявило разницу в 1 % (95 % ДИ 2–3) между тактикой спасительной и адъювантной ЛТ.

На следующем этапе авторами был проведен подгрупповой анализ. Было продемонстрировано последовательное сравнение результатов по подгруппам, определенным на основе предоперационного уровня ПСА ( $\leq 10$  нг/мл или  $> 10$  нг/мл), оценки по шкале Глисона (7 баллов или  $\geq 8$  баллов), вовлечения семенных пузырьков, состояния хирургического края и группы риска по шкале CAPRA-S (Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical) (промежуточная или высокая). В результате не выявлено преимущества адъювантной ЛТ в любой из этих подгрупп.

До недавнего времени было мало высококачественных данных, доступных для определения оптимальных сроков ЛТ при биохимическом рецидиве после РПЭ. Метаанализ ARTISTIC, дополняющий данные рандомизированных исследований RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 и RAVES, показал, что возможно применение метода спасительной ЛТ при первых признаках рецидива заболевания вместо адьювантной ЛТ.

### Заключение

Если у пациента при стадии pT3 отсутствует поражение регионарных тазовых лимфатических узлов, протяженность ПХК минимальна (<3 мм) и отмечается отсутствие роста уровня ПСА через месяц после операции, возможно предложить тщательное динамическое наблюдение и назначение немедленной спасительной ЛТ при первых признаках роста уровня ПСА.

Отложенное проведение ЛТ при уровне ПСА ~0,25 нг/мл позволит избежать нежелательных явлений (в частности, влияющих на качество мочеиспускания) у пациентов, которым ЛТ никогда не потребуется [21].

Спасительная ЛУ — потенциальный метод контроля над заболеванием при рецидиве РПЖ, ассоциированный с лучшими результатами лечения. Однако, согласно данным коллаборации MUSIC (Мичиганское объединение по улучшению урологической помощи), только 1 из 6 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ получает раннюю спасительную ЛТ.

Отсутствие субстрата при позитронно-эмиссионной томографии с простатическим специфическим мембранным антигеном не должно быть противопоказанием к проведению спасительной ЛТ.

Добавление гормональной терапии может улучшить результаты у определенной группы пациентов [22–24].

- Спасительная ЛТ без гормональной терапии показана пациентам группы низкого риска прогрессирования, с уровнем ПСА <0,5 нг/мл, низким риском по геномному профилированию.
- Добавление гормональной терапии в течение 6 мес — для пациентов с уровнем ПСА >0,5 нг/мл или неблагоприятными факторами (стадия pT3b/4 и/или grade ≥4, высокий риск по геномному профилю).
- Спасительная ЛТ и 2 года гормональной терапии — для пациентов группы высокого риска прогрессирования.
- Метод гипофракционирования исследуется и имеет обнадеживающие результаты, стандартом лечения является фракционирование (~7 нед) с дозами не выше 64–66 Гр.
- Биохимический рецидив после РПЭ — группа пациентов с гетерогенным опухолевым процессом. Необходимы исследования с предиктивными биомаркерами для более точной стратификации пациентов.

Продолжаются исследования II фазы о роли ингибиторов андрогеновых рецепторов (энзалутамида (исследование SALV-ENZA) и абиратерона ацетата (исследование The FORMULA-509)) в сочетании со спасительной ЛТ.

Некоторые ответы на вопросы о подходах к ЛТ представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Проводимые исследования режимов лучевой терапии, необходимости добавления гормональной терапии и ее длительности  
**Table 2.** Current trials of radiation therapy regimens, necessity of hormone therapy addition and its duration

| Цель<br>Aim                                                                                                                                                    | Исследование<br>Trial                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Время проведения лучевой терапии<br>Duration of radiation therapy                                                                                              | RADICALS-RT/Raves/Getug-AFU 17            |
| Необходимость добавления гормональной терапии к лучевой терапии<br>Necessity of adding hormone therapy to radiation therapy                                    | RTOG 0534/RTOG 9601/GETUG-16 [22, 25, 26] |
| Необходимость и длительность гормональной терапии в добавлении к лучевой терапии<br>Necessity and duration of hormone therapy in addition to radiation therapy | RADICALS-HD                               |
| Оптимальная суммарная очаговая доза при проведении лучевой терапии<br>Optimal total radiation dose in radiation therapy                                        | SAKK 0910/Peking [27]                     |
| Объем облучения (ложе предстательной железы или весь объем малого таза)<br>Treatment volume (prostate bed or whole pelvis)                                     | RTOG 0534 [22]                            |

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Yossepowitch O., Bjartell A., Eastham J.A. et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55(1):87–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.051
- Bloom K.D., Richie J.P., Schultz D. et al. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology* 2004;63(2):333–6. DOI: 10.1016/j.urolgy.2003.09.042
- Buhmeida A., Pyrhönen S., Laato M., Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006;1(1):4. DOI: 10.1186/1746-1596-1-4
- Daimantas M., Venclovas Z., Sasnauskas G. et al. The significance of prostate specific antigen persistence in prostate cancer risk groups on long-term oncological outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;13(10):2453. DOI: 10.3390/cancers13102453
- Roach M. 3<sup>rd</sup>, Hanks G., Thames H. Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029
- Würnschimmel C., Wenzel M., Wang N. et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol* 2021;39(12):830.e17–26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.04.031
- Lamb B.W., Alghazo O., Murphy D.G. Balancing the benefits and harms of radiotherapy post-radical prostatectomy. *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 1):S128–31. DOI: 10.21037/tau.2017.10.07
- Fossati N., Karnes R.J., Cozzarini C. et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(4):728–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.009
- Martini A., Gandaglia G., Fossati N. et al. Defining clinically meaningful positive surgical margins in patients undergoing radical prostatectomy for localised prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2021;4(1):42–8. DOI: 10.1016/j.euo.2019.03.006
- Mellado B., Font A., Alcaraz A. et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101(8):1248–52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605320
- Hermann R.M., Christiansen H. Long-term results of adjuvant *versus* early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy. *Strahlenther Onkol* 2018;194(2):181–4. DOI: 10.1007/s00066-017-1242-6
- Parker C.C., Clarke N.W., Cook A.D. et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10260):1413–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1
- Kneebone A., Fraser-Browne C., Duchesne G.M. et al. Adjuvant radiotherapy *versus* early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1331–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3
- Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I. et al. Adjuvant radiotherapy *versus* early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1341–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
- Vale C.L., Fisher D., Kneebone A. et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020;396(10260):1422–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
- Hwang W.L., Tendulkar R.D., Niemierko A. et al. Comparison between adjuvant and early-salvage postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological features. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e175230. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5230
- Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N. et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3939–47. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.7893
- Tilki D., Preisser F., Tennstedt P. et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2017;119(5):717–23. DOI: 10.1111/bju.13679
- Nath S.K., Rose B.S., Pugh T.J. Who benefits most from early salvage radiation therapy after prostatectomy? *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 1):S124–7. DOI: 10.21037/tau.2017.11.23
- Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Prostate-specific antigen level at the time of salvage therapy after radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. *J Clin Oncol* 2023;41(13):2428–35. DOI: 10.1200/JCO.22.02489
- Pollack A., Karrison T.G., Balogh A.G. et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10338):1886–901. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01790-6
- Jairath N.K., Dal Pra A., Vince R. et al. A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.021
- Dal Pra A., Ghadjar P., Hayoz S. et al. Validation of the Decipher genomic classifier in patients receiving salvage radiotherapy without hormone therapy after radical prostatectomy – an ancillary study of the SAKK 09/10 randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2022;33(9):950–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.007
- Shipley W.U., Pugh S.L., Lukka H.R. et al. NRG Oncology/RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer patients: anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after salvage radiation therapy (RT) following radical prostatectomy (RP) and an elevated PSA. *J Clin Oncol* 2016;34(2\_suppl):3. DOI: 10.1200/jco.2016.34.2\_suppl.3
- Carrie C., Magné N., Burbán-Provost P. et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1740–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30486-3
- Ghadjar P., Hayoz S., Bernhard J. et al. Dose-intensified *versus* conventional-dose salvage radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: the SAKK 09/10 randomized phase 3 trial. *Eur Urol* 2021;80(3):306–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.033

#### Вклад авторов

И.А. Тараки: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, сбор данных;  
Е.В. Хмелевский, Н.В. Воробьев: критическая оценка текста на предмет содержания;  
М.Я. Гаас, М.А. Созыкин: написание текста статьи, сбор данных.

#### Authors' contributions

I.A. Taraki: study concept and design, article writing, data collection;  
E.V. Khmelevskiy, N.V. Vorobyev: critical evaluation of the text with respect to its contents;  
M.Ya. Gaas, M.A. Sozykin: article writing, data collection.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Тараки / I.A. Taraki: <https://orcid.org/0000-0002-1870-3607>  
Е.В. Хмелевский / E.V. Khmelevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-4880-0213>  
М.Я. Гаас / M.Ya. Gaas: <https://orcid.org/0000-0001-6284-3845>  
Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>  
М.А. Созыкин / M.A. Sozykin: <https://orcid.org/0009-0005-0366-5555>

**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: 26.06.2023. Принята к публикации: 12.09.2023.

Article submitted: 26.06.2023. Accepted for publication: 12.09.2023.

# Современное представление о биомаркерах рака предстательной железы

С.В. Попов<sup>1,2</sup>, Р.Г. Гусейнов<sup>1,2,3</sup>, А.В. Васин<sup>4</sup>, К.В. Сивак<sup>1,5</sup>, Е.В. Помешкин<sup>1</sup>, В.В. Перепелица<sup>1,2</sup>, Н.С. Буненков<sup>1,6,7</sup>, Т.А. Леявина<sup>7</sup>

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

<sup>2</sup>ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

<sup>4</sup>Институт биомедицинских систем и биотехнологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Россия, 195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29;

<sup>5</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17;

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

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Контакты:** Николай Сергеевич Буненков [bunenkov2006@gmail.com](mailto:bunenkov2006@gmail.com)

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин и сопровождается высокими показателями смертности. Стандартные методы диагностики рака предстательной железы обладают ограниченными чувствительностью и специфичностью, часто проводятся ненужные биопсии, повышен риск гипердиагностики заболевания и чрезмерного лечения пациентов. В обзоре рассматриваются предложенные в последние годы диагностические и прогностические биологические маркеры рака предстательной железы. Анализируются теоретические основы применения новых биомаркеров. Приводятся характеристика и практическая значимость биомаркеров различных групп (иммуногистохимических, молекулярно-генетических, ассоциированных с простатическим специфическим антигеном, летучих органических метаболитов). Актуализируется необходимость дальнейших широкомасштабных научных исследований в области применения биомаркеров при раке предстательной железы, критериев их выбора и оценки. Внедрение в реальную клиническую практику современных диагностических и прогностических маркеров открывает новые возможности для улучшения диагностики рака предстательной железы, индивидуального определения прогноза заболевания и обоснования лечебной стратегии.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биомаркер, биопсия предстательной железы, диагностика, прогноз

**Для цитирования:** Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Васин А.В. и др. Современное представление о биомаркерах рака предстательной железы. Онкоурология 2023;19(4):148–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-148-157>

## Current understanding of prostate cancer biomarkers

S.V. Popov<sup>1,2</sup>, R.G. Guseynov<sup>1,2,3</sup>, A.V. Vasin<sup>4</sup>, K.V. Sivak<sup>1,5</sup>, E.V. Pomeskin<sup>1</sup>, V.V. Perepelitsa<sup>1,2</sup>, N.S. Bunenkov<sup>1,6,7</sup>, T.A. Lelyavina<sup>7</sup>

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

<sup>2</sup>Saint Petersburg Medical and Social Institute; Let. A, 72 Kondratievskiy Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>4</sup>Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University; 29 Polytekhnicheskaya St., Saint Petersburg 195251, Russia;

<sup>5</sup>A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17 Professora Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>6</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>7</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

**Contacts:** Nikolay Sergeevich Bunenkov [bunenkov2006@gmail.com](mailto:bunenkov2006@gmail.com)

Worldwide, prostate cancer has remained one of the most common malignant neoplasms among men and it is accompanied by high mortality rates. Standard methods for diagnosing prostate cancer have limited sensitivity and specificity, unnecessary biopsies are often performed, and the risk of overdiagnosis of the disease and overtreatment of patients is high. The review considers diagnostic and prognostic biological markers of prostate cancer proposed in recent years. Theoretical foundations for the use of new biomarkers are analyzed. The characteristics and practical significance of biomarkers of various groups (immunohistochemical, molecular and genetic, prostate specific antigen-associated, volatile organic metabolites) are presented. The need for further large-scale scientific research in the field of biomarker application in prostate cancer, criteria for their selection and evaluation are described. The introduction of modern diagnostic and prognostic markers into real clinical practice opens up new opportunities for improvement of prostate cancer diagnosis, individual prognosis, and rationalization of treatment strategy.

**Keywords:** prostate cancer, biomarker, prostate biopsy, diagnostics, prognosis

**For citation:** Popov S.V., Guseynov R.G., Vasin A.V. et al. Current understanding of prostate cancer biomarkers. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):148–57. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-148-157>

## Введение

По данным онкологической базы GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано почти 1,4 млн новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) и 375 тыс. смертей от этой патологии. РПЖ является 2-м наиболее частым видом рака и 5-й основной причиной смерти от злокачественных новообразований среди мужчин [1]. В России в структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимает 2-е место после рака трахеи, бронхов и легкого; его доля составляет 15,1 % [2]. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в 2021 г. составил 36,75 случая на 100 тыс. населения, причем за 10-летний период отмечается прирост случаев заболевания на 17,22 % [2]. РПЖ отличается вариабельностью клинической картины — от вялотекущих и бессимптомных форм до агрессивных, быстро прогрессирующих фенотипов заболевания с высоким риском летального исхода [3].

В настоящее время диагностика РПЖ основывается на определении уровня в крови простатического специфического антигена (ПСА), данных трансректального пальцевого исследования (ТПИ) и лучевых методов обследования, а окончательный диагноз — на результатах биопсии [4]. В последние годы установлено, что в качестве диагностического и прогностического теста ПСА обладает ограниченными чувствительностью (60 %) и специфичностью (79 %), что нередко приводит к гипер- или гиподиагностике РПЖ, ненужным биопсиям, а также к агрессивному лечению пациентов, которые в этом не нуждаются [5]. Трудности гистологической верификации РПЖ обусловлены недостаточным для однозначного заключения объемом опухоли, полученным при биопсии; морфологическим сходством некоторых доброкачественных изменений или гистологических структур (например, куперовых желез) со злокачественными [6]. Кроме этого, биопсия является инвазивным, затратным и неприятным для па-

циентов методом с риском осложнений, ложноположительных и ложноотрицательных результатов [7].

Лечебная стратегия определяется формой РПЖ, что подчеркивает важность дифференциальной диагностики различных вариантов заболевания [4]. Если при локализованном или регионарном РПЖ 5-летняя выживаемость достигает 100 %, то в случае распространенного процесса на момент постановки диагноза этот показатель снижается до 30,1 % [8]. В связи с этим актуальным является поиск высокоспецифичных неинвазивных диагностических маркеров, по которым можно определить РПЖ на ранней стадии, стратифицировать пациентов по степени агрессивности рака, спрогнозировать возможное прогрессирование заболевания и выбрать оптимальное лечение.

В последние годы во многом благодаря развитию геномных технологий достигнут значительный прогресс в изучении новых биомаркеров РПЖ в различных биологических средах (моче, крови, тканях) [9–11]. Большинство современных биомаркеров представляют собой комплекс из нескольких маркеров, объединенных в формулу или под общим названием. Идеальный биомаркер должен соответствовать ряду характеристик: безопасное и легкое получение, предпочтительно неинвазивными методами; воспроизводимость; относительная дешевизна; высокая прогностическая ценность; низкий уровень ложноотрицательных результатов; высокие чувствительность и специфичность [9].

**Цель исследования** — изучить возможности применения современных биомаркеров для диагностики и оценки прогноза РПЖ.

## Материалы и методы

В поисковых базах PubMed, Google Scholar, Springer, Elibrary был проведен поиск литературы на русском и английском языках, посвященной современным биомаркерам РПЖ, опубликованной за период

с 2020 по 2023 г. Поиск проводили по ключевым словам: рак предстательной железы, биомаркеры, биопсия предстательной железы, диагностика, прогноз, prostate cancer, biomarkers, prostate biopsy, diagnostics, prognosis. Критерии включения: ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, предоставляющие информацию о принципах диагностики и ведения контингента пациентов с РПЖ в реальной клинической практике. Критерии исключения: тезисы конференций, описания клинических случаев, письма в редакцию журналов, работы, опубликованные ранее 2020 г. В итоге в настоящий обзор включены 70 публикаций.

## Результаты

### Маркеры рака предстательной железы, ассоциированные с простатическим специфическим антигеном

#### Индекс здоровья предстательной железы

Индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, PHI) представляет собой числовой показатель, который включает оценку различных фракций ПСА (ПСА общий и свободный, [-2]про-ПСА) в сыворотке крови по формуле:  $([-2]про-ПСА/ПСА свободный) \times \sqrt{ПСА общий}$ . PHI позволяет предотвратить ненужные биопсии и обладает высокой специфичностью в выявлении клинически значимого РПЖ, а также в разграничении агрессивной и неагрессивной форм заболевания по сравнению с общим или свободным ПСА [12].

По данным метаанализа 60 исследований с включением более 14 тыс. пациентов, чувствительность и специфичность PHI в отношении ранней диагностики РПЖ составили 79,1 и 62,5 % соответственно [13]. При чувствительности 90 % показатель специфичности PHI (42,4 %) был в 5 раз выше, чем у общего ПСА (8,5 %), и в 2 раза выше, чем у свободного ПСА (20,3 %). Используя порог PHI >22,52 у мужчин с уровнем общего ПСА  $\leq 20$  нг/мл, в 32,1 % случаев можно было избежать биопсии предстательной железы (ПЖ).

В исследовании M. Ferro и соавт. продемонстрировано, что по способности прогнозировать положительный результат биопсии PHI значительно превосходит показатель Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) при этом наиболее достоверным пороговым значением является 42,7 [14]. В отношении идентификации клинически значимого РПЖ эффективность PHI сопоставима с системой PI-RADS.

Схожие результаты получены в работе J. Stejskal и соавт. Авторы проанализировали данные 395 мужчин, которым была запланирована биопсия ПЖ и проведена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) ПЖ с оценкой по критериям PI-RADS. Перед

биопсией ПЖ всем пациентам измеряли PHI. Добавление PHI к PI-RADS значительно повысило ( $p = 0,007$ ) точность прогнозирования клинически значимого РПЖ [15].

В работе A.M. Nassir и H.F.M. Kamel продемонстрирована высокая прогностическая способность PHI и урокиназного активатора плазминогена для дифференциальной диагностики РПЖ, доброкачественной гиперплазии ПЖ и нормы при уровне общего ПСА 4–10 нг/мл ( $p \leq 0,001$ ). PHI и урокиназный активатор плазминогена оказались независимыми предикторами отдаленных метастазов при РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$ , а PHI — предиктором инвазии опухоли в лимфатические узлы ( $p = 0,004$ ) [16].

В другом исследовании с участием 210 мужчин с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл и отрицательным результатом ТПИ показатель PHI оказался высокоточным предиктором РПЖ  $\geq II$  степени по классификации Международного общества урологических патологов (ISUP) [17].

По данным проспективного исследования PROPHET (Prostate Cancer: Prostate Health Index Trial), применение PHI при чувствительности 90 % позволяет избежать биопсии ПЖ у мужчин без агрессивного рака с уровнем ПСА  $\leq 10$  нг/мл примерно в 42 % случаев [18].

#### Тест 4Kscore

4Kscore — это комбинированный тест, предусматривающий оценку 4 показателей (ПСА общий, ПСА свободный, ПСА интактный и калликреин 2 (hK2)) совместно с результатами ТПИ и возрастом. Данные исследований свидетельствуют, что тест 4Kscore позволяет достоверно определить риск развития агрессивного РПЖ, при этом отличается существенно более высокой точностью, чем применение только ПСА, а также помогает персонифицировать тактику лечения пациента [19, 20]. На сегодняшний день 4Kscore, как и PHI, рекомендован мужчинам, которым ранее не проводилась биопсия ПЖ.

Метаанализ 9 исследований с включением 1689 пациентов с РПЖ показал, что результаты теста 4Kscore <7,5 % соответствуют низкому риску развития агрессивного РПЖ, а пороговые значения от 7,5 до 10 % позволяют выявить пациентов с РПЖ высокой степени злокачественности [21]. Значения чувствительности, специфичности, отношения диагностических шансов и площади под кривой (AUC) для диагностической точности в 4 балла с 95 % доверительными интервалами (ДИ) составили 0,90 (95 % ДИ 0,86–0,92), 0,44 (95 % ДИ 0,36–0,52), 7 (95 % ДИ 5–8) и 0,81 (95 % ДИ 0,77–0,84) соответственно. По данным исследования A.S. Bhattu и соавт., пороговое значение теста 4Kscore, равное 7,5 %, позволило сократить число биопсий ПЖ на 32 % [22].

Было установлено, что диагностическая ценность теста 4Kscore повышается при сочетании с другими

диагностическими методами. Так, U.G. Falagario и соавт. показали, что тест 4Kscore в сочетании с мультипараметрической МРТ у мужчин с клиническим подозрением на РПЖ позволяет значительно сократить количество ненужных биопсий [23]. J.S. Wysocki и соавт. выяснили, что диагностическая точность теста 4Kscore в сочетании с МРТ превосходит таковую при использовании генетического биомаркера SelectMDx [24]. P.E. Lonerган и соавт. в проспективном многоцентровом исследовании показали, что добавление микросеминопротеина  $\beta$  к шкале 4Kscore улучшает прогностическую значимость метода в отношении РПЖ  $\geq$  II степени по классификации ISUP и может быть использовано для обоснования решения о проведении биопсии [25].

## Молекулярно-генетические маркеры

### МикроРНК

Изучение микроРНК представляет собой инновационную область знаний, которая может быть использована в диагностике и лечении злокачественных новообразований различных локализаций, включая РПЖ [26]. МикроРНК — это одноцепочечные РНК длиной 21–25 нуклеотидов, которые регулируют транскрипционную и посттранскрипционную экспрессию генов. Из-за высокой стабильности в биологических жидкостях организма, а также устойчивости к колебаниям физических и химических условий микроРНК представляют интерес в качестве биомаркеров РПЖ [27]. Доказано, что микроРНК связаны с такими процессами, как апоптоз, инвазия, метастазирование и пролиферация опухоли. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что идентификация микроРНК, определяемых в тканях, крови и моче больных, позволяет значительно улучшить диагностику РПЖ, проводить мониторинг заболевания и оценить прогрессирование патологического процесса [28]. Л.М. Забегина и соавт. для повышения диагностической значимости микроРНК предложили выделять мембранные внеклеточные нановезикулы, секретируемые клетками РПЖ [29].

Известно, что аномальная экспрессия микроРНК при злокачественных новообразованиях ассоциирована с различными механизмами, включая геномные мутации, эпигенетические нарушения, хромосомные аномалии и изменения биогенеза микроРНК [26]. Например, микроРНК miR-205 контролирует экспрессию скваленэпоксидазы — фермента пути биосинтеза холестерина, которая сверхэкспрессируется при распространенном РПЖ, что коррелирует с низкой выживаемостью пациентов. По мнению С. Kalogiou и соавт., скваленэпоксидаза может служить терапевтической мишенью при лечении распространенного РПЖ [30].

По данным D. Bautista-Sánchez и соавт., сверхэкспрессия miR-21, -221, -1290 и -375 ассоциирована

с ухудшением прогноза у пациентов с клинически значимым РПЖ [31].

В проспективном исследовании P. Gandellini и соавт. показано, что у пациентов с РПЖ низкого риска уровень экспрессии miR-511-5p, -598-3p и -199a-5p в сочетании с клинико-патологическими переменными является перспективным инструментом стратификации риска и может служить критерием отбора пациентов для активного наблюдения [32].

### Tecm ExoDx Prostate (IntelliScore)

Основой теста ExoDx Prostate (EPI) является анализ микроРНК экзосом, выделенных из мочи. Тест оценивает риск (в диапазоне 1–100) наличия РПЖ высокой степени злокачественности у мужчин при уровне ПСА 2–10 нг/мл, которым планируется первоначальная биопсия [33]. Экзосомы представляют собой небольшие везикулы, содержащие клеточный материал исходной клетки, из которой они секретируются, и играющие роль межклеточных коммуникаций в норме и патологии путем переноса различных молекул (функциональные белки, метаболиты, нуклеиновые кислоты) в клетки-реципиенты [34].

Установлено, что биохимический состав экзосом, выделенных из плазмы или мочи больных РПЖ, отличается от такового у здоровых мужчин [34]. В последние годы стало известно, что экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, играют важную роль в прогрессировании патологического процесса, а именно в инвазии, подавлении противоопухолевого иммунитета, стимуляции неоангиогенеза и формировании отдаленных метастазов [35]. Следует отметить, что, в отличие от других тестов мочи на биомаркеры РПЖ, тест EPI не требует предваряющего ТПИ перед сбором мочи.

Тест EPI целесообразно оценивать в сочетании с результатами ПСА, мультипараметрической МРТ и другими диагностическими факторами, что может быть полезно при принятии решения о проведении биопсии в целях сокращения количества ненужных биопсий. R. Tutrone и соавт. изучили влияние оценки EPI на принятие клинических решений о биопсии по данным опроса 72 урологов, из которых 68 % респондентов сообщили, что оценка EPI существенно повлияла на их процесс принятия решений о биопсии [36]. Включение показателя EPI в процесс принятия решения привело к увеличению случаев выявления РПЖ высокой степени на 30 % по сравнению со стандартным обследованием.

Оценка эффективности теста EPI в условиях повторной биопсии ( $n = 229$ ) показала, что показатель EPI превосходит калькулятор риска ERSPC (Европейского рандомизированного исследования РПЖ) и свободный ПСА в прогнозировании РПЖ высокой активности у мужчин с отрицательным результатом

предшествующей биопсии с чувствительностью 92 % при пороговом значении 15,6 и AUC 0,66 [37]. Таким образом, показатель EPI >5,6 указывает на повышенный риск развития высокоагрессивного РПЖ.

Несмотря на перспективность применения экзосом в диагностике РПЖ, сложными остаются некоторые методологические вопросы, в частности выделение везикул. Развитие современных технологий, в том числе нанотехнологий, позволяет предположить более широкое клиническое использование внеклеточных везикул в качестве жидких биомаркеров РПЖ в будущем [38].

### **Prolaris**

Анализ Prolaris Molecular Score измеряет экспрессию 31 гена прогрессии клеточного цикла, связанного с прогрессированием рака, и выполняется на биопсийной ткани или образце ткани после радикальной простатэктомии [39]. Показатель теста варьирует от 0 до 10. При этом высокие значения указывают на более агрессивный РПЖ и коррелируют с высоким риском прогрессирования заболевания [33]. Увеличение на каждые 10 баллов в целом по тесту отражает удвоение уровня экспрессии генов, что предполагает повышение риска прогрессирования заболевания и трансформации в агрессивную опухоль в 2 раза.

Prolaris можно использовать для выбора тактики лечения пациента после положительного результата биопсии и радикальной простатэктомии, особенно у пациентов с РПЖ низкого или промежуточного риска [40]. Тест Prolaris у мужчин с недавно диагностированным РПЖ (для определения необходимости биопсии) оценивает риск смерти от РПЖ и метастазирования в течение 10 лет, тогда как тест Prolaris после простатэктомии анализирует вероятность биохимического рецидива заболевания в течение 10 лет [41].

### **Decipher**

Decipher — это геномный анализ, который измеряет уровни экспрессии РНК 22 различных генов в биопсийной ткани. Тест Decipher рассчитывает вероятность отдаленных метастазов РПЖ в течение 5 лет после радикальной простатэктомии. Результат анализа оценивается от 0 до 1 балла, где показатель  $\leq 0,6$  классифицируется как низкий риск метастазирования рака, а значения выше этого порога расцениваются как высокий риск агрессивной формы заболевания [42].

Для пациентов с низким и промежуточным риском РПЖ применение только Decipher и комбинации Decipher с индексом CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) позволило существенно увеличить точность прогнозирования неблагоприятного исхода после радикальной простатэктомии [43]. Схожие данные представили N.K. Jairath и соавт. по результатам систематического обзора 42 исследований с включением

30 407 пациентов, в которых изучалась способность Decipher прогнозировать рецидивы и метастазы у пациентов группы промежуточного риска, перенесших радикальную простатэктомию [44].

В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании NRG/RTOG 9601, в котором изучалась спасительная лучевая терапия с лечением бикалутамидом в течение 2 лет или без него, показатели Decipher по данным многопараметрического анализа с поправкой на клинические параметры были независимо связаны с отдаленными метастазами, смертностью от РПЖ и общей выживаемостью пациентов [45].

По данным J. Marascio и соавт., тестирование Decipher изменило лечебные рекомендации для 39 % пациентов с РПЖ после простатэктомии [46].

### **Tecm ConfirmMDx**

ConfirmMDx представляет собой маркер гиперметилирования ДНК биопсийной ткани ПЖ, оценивающий гены *GSTP1*, *RASSF1* и *APC*, которые играют важную роль в развитии, прогрессировании и рецидивировании РПЖ [47]. Будучи способным выявить изменения метилирования ДНК в ключевых генах-супрессорах опухолей, тест ConfirmMDx показан при предыдущих отрицательных результатах биопсии для диагностики возможного скрытого РПЖ и позволяет избежать ненужных повторных биопсий [46].

Основными исследованиями, подтверждающими диагностическую эффективность ConfirmMDx, являются MATLOC и DOCUMENT [47–49]. Тест ConfirmMDx имеет чувствительность 68 % и специфичность 64 % при выявлении скрытого РПЖ на фоне отрицательного результата биопсии. Кроме этого, по сравнению с другими клинко-патологическими параметрами ConfirmMDx является независимым предиктором РПЖ и имеет отрицательную прогностическую ценность около 90 %, что позволяет снизить количество лишних биопсий ПЖ на 64 %.

### **Oncotype DX Genomic Prostate Score**

Oncotype DX Genomic Prostate Score (Oncotype DX GPS) — геномный тест, основанный на измерении в биопсийном материале экспрессии микроРНК 17 генов, отвечающих за рост опухолевых клеток посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Количественная оценка Oncotype DX GPS по шкале от 0 до 100 объединяется с группами риска согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) для комплексной оценки риска. Тест Oncotype DX GPS позволяет оценить риск смерти от РПЖ и метастазирования в течение 10 лет, риск неблагоприятного течения заболевания, определяемый как сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 4 + 3$  или pT3+ после радикальной простатэктомии [41]. Пациенты

с промежуточным риском и результатом Oncotype DX GPS >40 имеют плохой прогноз и нуждаются в более агрессивной терапевтической тактике [50].

М. Covas Moschovas и соавт. ретроспективно оценили результаты теста Oncotype DX GPS у 749 пациентов после радикальной простатэктомии по поводу РПЖ. После поправки на клинические параметры Oncotype DX GPS оказался независимым предиктором экстрапростатического распространения опухоли и инвазии семенных пузырьков [51].

### **Простатический специфический мембранный антиген**

Простатический специфический мембранный антиген (Prostate-specific membrane antigen, PSMA) представляет собой гликопротеин клеточной мембраны, содержащийся в нормальных эпителиальных клетках ПЖ. Уровень PSMA повышается при РПЖ, в том числе при гормонорезистентных опухолях и в метастатических очагах. На основе PSMA в настоящее время созданы радиофармацевтические препараты, например PSMA, меченный фтором-18 ( $^{18}\text{F}$ -PSMA). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ) на основе PSMA продемонстрировали большие возможности в визуализации РПЖ, особенно при стадировании первичного рака высокого риска, а также при диагностике рецидива заболевания [52]. Преимущества использования  $^{18}\text{F}$ -PSMA связаны с тем, что препарат выводится через гепатобилиарную систему, а не с мочой, и имеет более длительный период полувыведения фтора-18 по сравнению с галлием.

Вместе с тем, по данным Т. Mauger и соавт., применение  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ПЭТ в комбинации с мультипараметрической МРТ позволяет повысить точность диагностики РПЖ у пациентов с отрицательным результатом предшествующей биопсии [53]. В другом исследовании продемонстрирована более высокая диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA по сравнению с определением риска РПЖ с помощью микроультразвука PRI-MUS [54]. ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 позволяет установить диагноз РПЖ при низких значениях ПСА на ранних стадиях онкологического процесса и диагностировать скрытый биохимический рецидив заболевания даже у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -холином [55].

### **ProgenSA PCA3**

Оценка специфического антигена РПЖ PCA3 (prostate cancer antigen 3) представляет собой биомаркерный молекулярный тест мочи после ТПИ, который позволяет определить необходимость в повторной биопсии ПЖ у пациента с отрицательным результатом предыдущей биопсии [56]. Анализ PCA3 количественно измеряет уровни микроРНК PCA3 и свободного ПСА, что позволяет оценить риск РПЖ. PCA3 пред-

ставляет собой некодирующую микроРНК, экспрессия которой в злокачественных клетках ПЖ в 60–100 раз выше, чем в доброкачественных. Установлено, что пороговое значение PCA3 <25 ассоциировано с низким риском развития РПЖ и более низкой вероятностью положительного результата биопсии.

Чаше всего тест ProgenSA PCA3 рекомендуется для использования у мужчин с отрицательным результатом предшествующей биопсии, однако в литературе есть информация о высокой прогностической ценности данного метода у мужчин, ожидающих первой биопсии [57].

D. Lee и соавт. изучили диагностическую точность теста PCA3 для диагностики РПЖ при первичной и повторной биопсии на основе метаанализа 54 исследований. Тест PCA3 имел чувствительность 0,71 и специфичность 0,68, суммарная AUC составила 0,75. Анализ не выявил различий в показателях между группами с начальной и повторной биопсией. Однако авторы отмечают высокую неоднородность исследований, что частично связано с разными пороговыми значениями, которые использовались в данных работах (в 31 из 54 исследований пороговое значение равнялось 35) [58].

### **MyProstateScore**

MyProstateScore (MPS), ранее называвшийся Mi-Prostate Score (MiPS), представляет собой неинвазивный тест, в котором используется комбинация 3 биомаркеров: слияния генов *T2:ERG*, *PCA3* и сывороточного ПСА. Для анализа MPS требуется образец мочи после ТПИ. Тест предназначен для оценки индивидуального риска клинически значимого РПЖ и оценивается в диапазоне от 0 до 100 [42]. Увеличение количества баллов связано с повышением вероятности выявления РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$ . По данным В. Jiao и соавт., использование MPS в качестве инструмента для принятия решения о проведении биопсии оказалось более рентабельным, чем выполнение МРТ или назначение биопсии при неопределенном уровне ПСА [59].

В исследовании J.J. Tosoian и соавт. пороговое значение MPS, равное 10, продемонстрировало чувствительность 97 %, при этом отрицательная прогностическая ценность для РПЖ по классификации ISUP  $\geq \text{II}$  степени оценена в 98 % [60]. Кроме этого, тестирование MPS предотвратило бы 387 (33 %) ненужных биопсий. В более позднем исследовании этих же авторов продемонстрировано, что значение MPS коррелирует с показателем PI-RADS ( $p < 0,001$ ), при этом пороговое значение MPS  $\leq 25$  предотвратило бы 39 % биопсий в популяции PI-RADS 3 [61].

M. Sessine и соавт. изучили информативность MPS у мужчин с отрицательным результатом биопсии в анамнезе [62]. Использование порогового значения MPS  $\leq 15$  позволило бы избежать 21 % биопсий

со 100 % отрицательным прогностическим значением, тогда как показатель  $MPS \leq 40$  позволил бы избежать 67 % биопсий с 95 % отрицательным прогностическим значением.

### Летучие органические метаболиты

Перспективным подходом к диагностике рака различных локализаций является метаболомика, основанная на выявлении эндогенных летучих органических метаболитов, биосинтезируемых различными метаболическими путями, в биологических жидкостях — моче, слюне, выдыхаемом воздухе [63]. С современных позиций метаболомика дополняет геномику, транскриптомику и протеомику, поскольку отражает изменения генетической регуляции, биохимической активности и метаболических реакций, которые участвуют в развитии и прогрессировании опухолевого процесса [64]. Злокачественная трансформация клеток приводит к высвобождению летучих органических соединений в биологических жидкостях, что можно использовать в диагностических целях. Исследования метаболитических изменений, связанных с РПЖ, продемонстрировали снижение содержания цитратов и полиаминов, увеличение содержания холина, глицерофосфолипидов, лактата, а также изменение метаболизма аминокислот, синтеза и окисления жирных кислот [65]. Сочетание метаболомики с другими диагностическими методами может быть чрезвычайно ценным для классификации и скрининга рака, а также при активном наблюдении за пациентами [66].

Большинство исследований, посвященных изучению летучих органических метаболитов при РПЖ, было выполнено в моче, так как она содержит соединения, поступающие непосредственно из ПЖ, и не имеет гистогематических барьеров [66]. A.R. Lima и соавт. предложили панель из 10 мочевых биомаркеров для диагностики РПЖ с более высоким уровнем точности, чем тест на ПСА [65]. Разработанная модель биомаркеров с чувствительностью от 67 до 89 %, специфичностью от 74 до 89 %, точностью от 73 до 86 % и AUC выше 0,8 позволила провести дифференциальную диагностику РПЖ и доброкачественных изменений.

Ряд исследований посвящен сенсорному анализу мочи с помощью электронного носа (eNoses), что по-

зволяет отличить пациентов с РПЖ от здоровых лиц. A. Filianoti и соавт. изучили образцы мочи 133 пациентов с РПЖ и 139 здоровых мужчин с помощью электронного носа (Cuganose C320). Метод продемонстрировал чувствительность 82,7 %, специфичность 88,5 %, положительную прогностическую ценность 87,3 % и отрицательную прогностическую ценность 84,2 % [67]. Схожие данные были получены в других исследованиях [68, 69]. В проспективном пилотном исследовании C.G. Waltman и соавт. показана высокая диагностическая эффективность анализа профиля летучих соединений в выдыхаемом воздухе с помощью электронного носа в отношении РПЖ [70].

Несмотря на то что анализ летучих метаболитов представляется перспективным методом диагностики РПЖ, на сегодняшний день надежность применения данных биомаркеров остается дискуссионным вопросом, поскольку в исследованиях предложено множество летучих метаболитов с различными критериями их оценки, что требует стандартизации метода [64].

### Заключение

Современная парадигма ведения пациентов с РПЖ, наряду с ранним выявлением заболевания, предполагает индивидуальное прогнозирование исхода в соответствии с принципами пациент-ориентированной модели медицины. Биомаркеры РПЖ, рассмотренные в данной статье, позволяют определить необходимость биопсии, особенно у пациентов с уровнем ПСА в «серой зоне» (4,0–10,0 нг/мл), что позволяет избежать лишних биопсий и стратифицировать риск заболевания. Такой подход способствует предотвращению чрезмерного лечения больных РПЖ с низким уровнем риска и дает возможность своевременной коррекции лечения у пациентов с высоким риском. В большинстве публикаций предлагается использовать новые биомаркеры в сочетании со стандартными методами скрининга ПСА РПЖ, что позволит избежать гипер- и гиподиагностики заболевания. Дальнейшие исследования целесообразно направить на уточнение показаний к применению биомаркеров и стандартизации методов их оценки. Более широкое применение новых биомаркеров РПЖ делает возможным персонализированное лечение мужчин с данным заболеванием, что позволит повысить качество лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Злокачественные новообразования в России в 2021 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, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
- Dudka I., Thysell E., Lundquist K. et al. Comprehensive metabolomics analysis of prostate cancer tissue in relation to tumor aggressiveness and TMPRSS2-ERG fusion status. *BMC Cancer* 2020;20(1):437. DOI: 10.1186/s12885-020-06908-z
- Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. 2021. 124 с. Prostate cancer. Clinical guidelines. 2021. 124 p. (In Russ.).
- Lima A.R., Pinto J., Amaro F. et al. Advances and Perspectives in prostate cancer biomarker discovery in the last 5 years through tissue and urine metabolomics. *Metabolites* 2021;11(3):181. DOI: 10.3390/metabo11030181
- Магруппов Б.А., Инояттов У.Н. Морфологическая характеристика рака предстательной железы и его оценка по шкале Глисона. *Вестник экстренной медицины* 2020;13(4):50–7. Magrupov B.A., Inoyatov U.N. Morphological characteristics of prostate cancer and its assessment by the Gleason scale. *Vestnik ekstrennoy meditsiny* = *Bulletin of Emergency Medicine* 2020;13(4):50–7. (In Russ.).
- Lee S., Ku J.Y., Kang B.J. et al. Unique urinary metabolic feature for the determination of bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma. *Metabolites* 2021;11(9):591. DOI: 10.3390/metabo11090591
- Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- Lahoud R.M., O’Shea A., El-Mouhayyar C. et al. Tumour markers and their utility in abdominal and pelvic malignancies. *Clin Radiol* 2021;76(2):99–107. DOI: 10.1016/j.crad.2020.07.033
- Абоян И.А., Федотова Е.Н., Шевченко А.Н. и др. Современные биомаркеры рака предстательной железы. *Исследования и практика в медицине* 2021;8(4):96–108. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10
- Aboian I.A., Fedotova E.N., Shevchenko A.N. et al. Current biomarkers of prostate cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine* = *Research and Practical Medicine Journal* 2021;8(4):96–108. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-10
- Li C.Y., Chen C.Y., An J.H. et al. Normal basal epithelial cells stimulate the migration and invasion of prostate cancer cell RM-1 by TGF- $\beta$ 1/STAT3 axis *in vitro*. *Cancer Manag Res* 2021;13:3685–97. DOI: 10.2147/CMAR.S303122
- Agnello L., Vidali M., Giglio R.V. et al. Prostate health index (PHI) as a reliable biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(8):1261–77. DOI: 10.1515/ccbm-2022-0354
- Othman H., Yamin A.H.A., Isa N.M. et al. Diagnostic performance of prostate health index (PHI) in predicting prostate cancer on prostate biopsy. *Malays J Pathol* 2020;42(2): 209–14.
- Ferro M., Crocetto F., Bruzzese D. et al. Prostate health index and multiparametric MRI: partners in crime fighting overdiagnosis and overtreatment in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4723. DOI: 10.3390/cancers13184723
- Stejskal J., Adamcová V., Záleský M. et al. The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World J Urol* 2021;39(6):1889–95. DOI: 10.1007/s00345-020-03397-4
- Nassir A.M., Kamel H.F.M. Explication of the roles of prostate health index (PHI) and urokinase plasminogen activator (uPA) as diagnostic and predictor tools for prostate cancer in equivocal PSA range of 4–10 ng/mL. *Saudi J Biol Sci* 2020;27(8):1975–84. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.04.004
- Barisiene M., Bakavicius A., Stanciute D. et al. Prostate health index and prostate health index density as diagnostic tools for improved prostate cancer detection. *Biomed Res Int* 2020;2020:9872146. DOI: 10.1155/2020/9872146
- Ito K., Yokomizo A., Tokunaga S. et al. Diagnostic impacts of clinical laboratory based p2PSA indexes on any grade, Gleason grade group 2 or greater, or 3 or greater prostate cancer and prostate specific antigen below 10 ng/mL. *J Urol* 2020;203(1):83–91. DOI: 10.1097/JU.0000000000000495
- Rasmussen M., Fredsøe J., Tin A.L. et al. Independent validation of a pre-specified four-kallikrein marker model for prediction of adverse pathology and biochemical recurrence. *Br J Cancer* 2022;126(7):1004–9. DOI: 10.1038/s41416-021-01661-x
- Fredsøe J., Rasmussen M., Tin A.L. et al. Predicting Grade group 2 or higher cancer at prostate biopsy by 4Kscore in blood and uCaP microRNA model in urine. *Sci Rep* 2022;12(1):15193. DOI: 10.1038/s41598-022-19460-6
- Mi C., Bai L., Yang Y. et al. 4Kscore diagnostic value in patients with high-grade prostate cancer using cutoff values of 7.5 % to 10 %: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2021;39(6):366.e1–10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.001
- Bhattu A.S., Zappala S.M., Parekh D.J., Punnen S. A 4Kscore cut-off of 7.5 % for prostate biopsy decisions provides high sensitivity and negative predictive value for significant prostate cancer. *Urology* 2021;148:53–8. DOI: 10.1016/j.urology.2020.11.008
- Falagar U.G., Martini A., Wajswol E. et al. Avoiding unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and biopsies: negative and positive predictive value of MRI according to prostate-specific antigen density, 4Kscore and risk calculators. *Eur Urol Oncol* 2020;3(5):700–4. DOI: 10.1016/j.euo.2019.08.015
- Wysock J.S., Becher E., Persily J. et al. Concordance and performance of 4Kscore and SelectMDx for informing decision to perform prostate biopsy and detection of prostate cancer. *Urology* 2020;141:119–24. DOI: 10.1016/j.urology.2020.02.032
- Lonergan P.E., Vertosick E.A., Assel M. et al. Prospective validation of microseminoprotein- $\beta$  added to the 4Kscore in predicting high-grade prostate cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int* 2021;128(2):218–24. DOI: 10.1111/bju.15320
- Sharma P.C., Gupta A. MicroRNAs: potential biomarkers for diagnosis and prognosis of different cancers. *Transl Cancer Res* 2020;9(9):5798–818. DOI: 10.21037/tcr-20-1294
- Mugoni V., Ciani Y., Nardella C., Demichelis F. Circulating RNAs in prostate cancer patients. *Cancer Lett* 2022;524:57–69. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.10.011
- Долотказин Д.Р., Шкурников М.Ю., Алексеев Б.Я. Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология* 2020;16(4):172–80. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180
- Dolotkazin D.R., Shkurnikov M.Yu., Alekseev B.Ya. The role of miRNA in the diagnosis of prostate cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2020;16(4):172–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180
- Забегина Л.М., Никифорова Н.С., Назарова И.В. и др. Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы. *Онкоурология* 2021;17(4):65–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75
- Zabegina L.M., Nikiforova N.S., Nazarova I.V. et al. Analysis of miRNAs in the PSMA-positive fraction of plasma nano-sized extracellular vesicles in patients with prostate cancer. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2021;17(4):65–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75

30. Kalogirou C., Linxweiler J., Schmucker P. et al. MiR-205-driven downregulation of cholesterol biosynthesis through SQLE-inhibition identifies therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer. *Nat Commun* 2021;12(1):5066. DOI: 10.1038/s41467-021-25325-9
31. Bautista-Sánchez D., Arriaga-Canon C., Pedroza-Torres A. et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in RNA-based therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;20:409–20. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.03.003
32. Gandellini P., Ciniselli C.M., Rancati T. et al. Prediction of grade reclassification of prostate cancer patients on active surveillance through the combination of a three-miRNA signature and selected clinical variables. *Cancers* 2021;13(10):2433. DOI: 10.3390/cancers13102433
33. Saltman A., Zegar J., Haj-Hamed M. et al. Prostate cancer biomarkers and multiparametric MRI: is there a role for both in prostate cancer management? *Ther Adv Urol* 2021;13:1756287221997186. DOI: 10.1177/1756287221997186
34. Gurung S., Perocheau D., Touramanidou L., Baruteau J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Commun Signal* 2021;19(1):47. DOI: 10.1186/s12964-021-00730-1
35. Yu W., Hurley J., Roberts D. et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges. *Ann Oncol* 2021;32(4):466–77. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.074
36. Tutrone R., Donovan M.J., Torkler P. et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate (IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(4):607–14. DOI: 10.1038/s41391-020-0237-z
37. McKiernan J., Noerholm M., Tadigotla V. et al. A urine-based exosomal gene expression test stratifies risk of high-grade prostate cancer in men with prior negative prostate biopsy undergoing repeat biopsy. *BMC Urol* 2020;20:138. DOI: 10.1186/s12894-020-00712-4
38. Ramirez-Garrastacho M., Bajo-Santos C., Line A. et al. Extracellular vesicles as a source of prostate cancer biomarkers in liquid biopsies: a decade of research. *Br J Cancer* 2022;126(3):331–50. DOI: 10.1038/s41416-021-01610-8
39. Luca B.A., Moulton V., Ellis C. et al. Convergence of prognostic gene signatures suggests underlying mechanisms of human prostate cancer progression. *Genes* 2020;11:802. DOI: 10.3390/genes11070802
40. Canter D.J., Freedland S., Rajamani S. et al. Analysis of the prognostic utility of the cell cycle progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with definitive therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:102–7. DOI: 10.1038/s41391-019-0159-9
41. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 2.2021). (2021) [electronic resource]. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) (last accessed 18 April 2023).
42. Farha M.W., Salami S.S. Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Ther Adv Urol* 2022;14:17562872221103988. DOI: 10.1177/17562872221103988
43. Herlemann A., Huang H.C., Alam R. et al. Decipher identifies men with otherwise clinically favorable-intermediate risk disease who may not be good candidates for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):136–43. DOI: 10.1038/s41391-019-0167-9
44. Jairath N.K., Dal Pra A., Vince R.Jr. et al. A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.021
45. Feng F.Y., Sandler H.M., Huang H.C. et al. Transcriptome profiling of NRG oncology/RTOG 9601: validation of a prognostic genomic classifier in salvage radiotherapy prostate cancer patients from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38(6):276. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.276
46. Marascio J., Spratt D.E., Zhang J. et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(2):295–302. DOI: 10.1038/s41391-019-0185-7
47. Koliadenko V., Wilanowski T. Additional functions of selected proteins involved in DNA repair. *Free Radic Biol Med* 2020;146:1–15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.010
48. Uhr A., Glick L., Gomella L.G. An overview of biomarkers in the diagnosis and management of prostate cancer. *Can J Urol* 2020;27(S3):24–7.
49. Matuszczak M., Schalken J.A., Salagierski M. Prostate cancer liquid biopsy biomarkers' clinical utility in diagnosis and prognosis. *Cancers* 2021;13:3373. DOI: 10.3390/cancers13133373
50. Cullen J., Kuo H.C., Shan J. et al. The 17-Gene Genomic Prostate Score Test as a predictor of outcomes in men with unfavorable intermediate risk prostate cancer. *Urology* 2020;143:103–11. DOI: 10.1016/j.urol.2020.05.045
51. Covas Moschovas M., Chew C., Bhat S. et al. Association between Oncotype DX Genomic Prostate Score and adverse tumor pathology after radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2022;8(2):418–24. DOI: 10.1016/j.euf.2021.03.015
52. Foley R.W., Redman S.L., Graham R.N. et al. Fluorine-18 labelled prostate-specific membrane antigen (PSMA)-1007 positron-emission tomography-computed tomography: normal patterns, pearls, and pitfalls. *Clin Radiol* 2020;75(12):903–13. DOI: 10.1016/j.crad.2020.06.031
53. Maurer T., Gesterkamp H., Nguyen N. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/mpMRT zur Lokaldetektion des prim ren Prostatakarzinom bei Männern mit negativer Vorbiopsie [68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for local detection of primary prostate cancer in men with a negative prior biopsy (In German)]. *Aktuelle Urol* 2021;52(2):143–8. DOI: 10.1055/a-1198-2305
54. Lopci E., Lughezzani G., Castello A. et al. PSMA-PET and micro-ultrasound potential in the diagnostic pathway of prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2021;23(1):172–8. DOI: 10.1007/s12094-020-02384-w
55. Plaza López P.J., Puertas E., Aguiló J.J. et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate carcinoma and negative 18F-Choline PET/CT. Preliminary assessment of its clinical use. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2021;45(5):353–8. DOI: 10.1016/j.acuroe.2021.04.008
56. ProgenSA PCA3 Assay [electronic resource]. Available at: [https://www.hologic.com/sites/default/files/2019-05/502083-IFU-PI\\_003\\_01](https://www.hologic.com/sites/default/files/2019-05/502083-IFU-PI_003_01) (last accessed 17 April 2023).
57. Rodríguez S.V.M., García-Perdomo H.A. Diagnostic accuracy of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J* 2020;14(5):E214–9. DOI: 10.5489/cuaj.6008
58. Lee D., Shim S.R., Ahn S.T. et al. Diagnostic performance of the prostate cancer antigen 3 test in prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(5):402–8.e5. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.03.005
59. Jiao B., Gulati R., Hendrix N. et al. Economic evaluation of urine-based or magnetic resonance imaging reflex tests in men with intermediate prostate-specific antigen levels in the United States. *Value Health* 2021;24(8):1111–7. DOI: 10.1016/j.jval.2021.02.009
60. Tosoian J.J., Trock B.J., Morgan T.M. et al. Use of the MyProstateScore Test to rule out clinically significant cancer: validation of a straightforward clinical testing approach. *J Urol* 2021;205(3):732–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001430
61. Tosoian J.J., Singhal U., Davenport M.S. et al. Urinary MyProstateScore (MPS) to rule out clinically-significant cancer in men with equivocal (PI-RADS 3) multiparametric MRI: addressing an unmet clinical need. *Urology* 2022;164:184–90. DOI: 10.1016/j.urol.2021.11.033
62. Sessine M., Morgan T., Wei J. et al. Use of the MyProstateScore test for risk stratification in men with a previous negative biopsy: initial validation of a straightforward testing approach. *J Urol* 2021;206(Suppl 3):e467. DOI: 10.1097/JU.0000000000002023.12

63. Schmidt D.R., Patel R., Kirsch D.G. et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin* 2021;71(4):333–58. DOI: 10.3322/caac.21670
64. Berenguer C.V., Pereira F., Pereira J.A.M., Câmara J.S. Volatilomics: an emerging and promising avenue for the detection of potential prostate cancer biomarkers. *Cancers (Basel)* 2022;14(16):3982. DOI: 10.3390/cancers14163982
65. Lima A.R., Pinto J., Barros-Silva D. et al. New findings on urinary prostate cancer metabolome through combined GC–MS and 1H NMR analytical platforms. *Metabolomics* 2020;16:1–9. DOI: 10.1007/s11306-020-01691-1
66. Salciccia S., Capriotti A.L., Lagana A. et al. Biomarkers in prostate cancer diagnosis: from current knowledge to the role of metabolomics and exosomes. *Int J. Mol Sci* 2021;22:4367. DOI: 10.3390/ijms22094367
67. Filianoti A., Costantini M., Bove A.M. et al. Volatilome analysis in prostate cancer by electronic nose: a pilot monocentric study. *Cancers* 2022;14:2927. DOI: 10.3390/cancers14122927.54
68. Taverna G., Grizzi F., Tidu L. et al. Accuracy of a new electronic nose for prostate cancer diagnosis in urine samples. *Int J Urol* 2022;29:890–6. DOI: 10.1111/iju.14912
69. Capelli L., Bax C., Grizzi F., Taverna G. Optimization of training and measurement protocol for eNose analysis of urine headspace aimed at prostate cancer diagnosis. *Sci Rep* 2021;11:20898. DOI: 10.1038/s41598-021-00033-y
70. Waltman C.G., Marcelissen T.A.T., van Roermund J.G.H. Exhaled-breath testing for prostate cancer based on volatile organic compound profiling using an Electronic Nose Device (Aeonose™): a preliminary report. *Eur Urol Focus* 2020;6:1220–5. DOI: 10.1016/j.euf.2018.11.006

**Вклад авторов**

С.В. Попов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;

Р.Г. Гусейнов, Е.В. Помешкин, В.В. Перепелица: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Васин, К.В. Сивак, Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина: написание текста статьи.

**Authors' contributions**

S.V. Popov: developing the research design, article writing, article editing;

R.G. Guseynov, E.V. Pomeshkin, V.V. Perepelitsa: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Vasin, K.V. Sivak, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina: article writing.

**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>

А.В. Васин / A.V. Vasin: <https://orcid.org/0000-0002-1391-7139>

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

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

Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

**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:** 01.05.2023. **Принята к публикации:** 11.12.2023.

**Article submitted:** 01.05.2023. **Accepted for publication:** 11.12.2023.

# Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Рустам Наилевич Мустафин [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

В клинической практике для лечения рака почки активно применяется ингибирование иммунных контрольных точек, основанное на использовании антител против PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death ligand 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Однако объективный ответ на монотерапию данными препаратами отмечается лишь у 9–24 % пациентов, а комбинация с другими противоопухолевыми лекарствами приводит к тяжелым побочным реакциям в большинстве случаев. Характерен повышенный риск токсического поражения печени, иммунозависимого пневмонита и сыпи. Поэтому необходим поиск новых способов иммунотерапии, наиболее перспективным из которых является метод вирусной мимикрии, основанный на эпигенетической стимуляции экспрессии ретроэлементов. Их двуцепочечные транскрипты активируют противовирусный интерфероновый ответ, вызывающий апоптоз опухолевых клеток. Для этого используют ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, деацетилазы и метилтрансферазы гистонов, успешно применяемые для лечения различных злокачественных новообразований. В эксперименте ингибитор ДНК-метилтрансферазы 5-аза-2-дезоксцитидин (децитабин) эффективно ингибировал пролиферацию клеток светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, что свидетельствует о его потенциале в лечении рака почки. Однако, подобно другим неоплазмам, активация специфических ретроэлементов, вовлеченных в канцерогенез, при почечно-клеточной карциноме служит инициатором опухолевого процесса, поскольку приводит к усилению экспрессии онкогенов, инактивации супрессоров опухолей и геномной нестабильности. Поэтому в методе вирусной мимикрии необходим дифференцированный подход с ингибированием вовлеченных в канцерогенез ретроэлементов с одновременной стимуляцией экспрессии ретротранспозонов, не вовлеченных в механизмы развития опухоли и обладающих иммуногенными свойствами. Для этого в качестве гидов ДНК-метилтрансфераз могут быть использованы произошедшие от транспозонов микроРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 41 такую микроРНК, среди которых определена сниженная экспрессия при раке почки для miR-95, -887, -652, -585, -511, -502, -495, -493, -487b, -335; повышенная – для miR-1249, -1266, -151a, -211, -2114, -2355, -28, -3144, -340, -342, -374a, -374b, -3934, -421, -545, -576, -582, -584, -616, -769; специфичная для определенных подтипов опухоли – для miR-708, -577, -450b, -326, -3200, -31, -224, -192, -1271. Поскольку активация ретроэлементов может привести к inserциям в новые локусы генома с образованием новых мутаций, вовлеченных в канцерогенез, перспективным направлением комплексной иммунотерапии рака почки является применение ингибиторов обратной транскриптазы.

**Ключевые слова:** вирусная мимикрия, ингибирование, иммунотерапия, микроРНК, почечно-клеточная карцинома, ретроэлемент

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. Перспективы эпигенетической иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2023;19(4):158–66. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166>

## Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

**Contacts:** Rustam Nailevich Mustafin [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

In clinical practice, immune checkpoint inhibition based on the use of antibodies against PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death-ligand 1) and CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) is actively used for treatment of kidney cancer. However, objective response to monotherapy with these drugs is observed only in 9–24 % of patients, and combinations with other anticancer drugs in most cases cause severe adverse reactions. At the same time, there is an increased risk of toxic liver damage, immune-dependent pneumonitis, and rash. Therefore,

it is necessary to search for new methods of immunotherapy, the most promising of which is the method of viral mimicry based on epigenetic stimulation of retroelement expression. Double-stranded retroelement transcripts activate antiviral interferon response that induces apoptosis of tumor cells. To achieve this, inhibitors of DNA methyltransferase, deacetylase and histone methyltransferase are used which have been successfully applied to treat various malignant neoplasms. In the experiment, DNA methyltransferase inhibitor 5-aza-2-deoxythymine (decitabine) effectively inhibited clear cell renal cell carcinoma cells proliferation which indicates their potential in treatment of kidney cancer. However, similarly to other neoplasms, activation of retroelements in renal cell carcinoma serves as initiator of the tumor process as it leads to increased expression of oncogenes, inactivation of tumor suppressors, and genomic instability. Therefore, the method of viral mimicry requires a differentiated approach with inhibition of retroelements involved in carcinogenesis and simultaneous stimulation of expression of retrotransposons that are not involved in the mechanisms of tumor development and have immunogenic properties. For this, microRNAs derived from transposons can be used as guides for DNA methyltransferases. An analysis of scientific literature revealed 41 such microRNAs of which decreased expression in kidney cancer was established for miR-95, -887, -652, -585, -511, -502, -495, -493, -487b, -335; increased for miR-1249, -1266, -151a, -211, -2114, -2355, -28, -3144, -340, -342, -374a, -374b, -3934, -421, -545, -576, -582, -584, -616, -769; and specific expression in different tumor subtypes for miR-708, -577, -450b, -326, -3200, -31, -224, -192, -1271. Since activation of retroelements can lead to insertions into new genome loci with formation of new mutations involved in carcinogenesis, a promising direction in integrated immunotherapy of kidney cancer is the use of reverse transcriptase inhibitors.

**Keywords:** viral mimicry, inhibition, immunotherapy, miRNA, renal cell carcinoma, retroelement

**For citation:** Mustafin R.N. Future of epigenetic immunotherapy in kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):158–66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-158-166>

## Введение

Рак почки представляет группу злокачественных новообразований (ЗНО), характеризующихся гистопатологической и молекулярной гетерогенностью, а также разнообразными генетическими и эпигенетическими аномалиями. Основными подтипами почечно-клеточной карциномы (ПКК) являются светлоклеточный (сПКК) (65–70 %), папиллярный (15–20 %) и хромофобный (5–7 %) [1]. Согласно данным IARC (International Agency for Research of Cancer, Международное агентство по изучению рака), в мире в 2020 г. было зарегистрировано 431 288 новых случаев рака почки, заболеваемость составила 5,5 на 100 тыс. населения. В России данный показатель значительно выше — 14,59 на 100 тыс. населения. Рак почки в нашей стране в 2020 г. составил 3,8 % всех ЗНО, занимая 10-е место независимо от пола, 8-е место среди мужчин (4,7 %) и 12-е место среди женщин (3,1 %) [2]. Из-за отсутствия специфических клинических проявлений на ранней стадии 21 % случаев ПКК диагностируют уже с наличием метастазов [3], а 5-летняя выживаемость составляет 18 % [4].

Почечно-клеточная карцинома характеризуется уникальным иммунным микроокружением по сравнению с другими солидными ЗНО. Ткань опухоли обычно обильно инфильтрирована CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, что свидетельствует о ее распознавании иммунной системой, но неэффективности цитотоксического эффекта и опосредованного клетками киллинга. При этом выраженность инфильтрации CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами ассоциирована с худшими исходами ПКК. Кроме этого, большинство случаев сПКК характеризуется мутацией в гене *VHL*, что способствует экспрессии

VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), оказывающего иммуносупрессивный и проангиогенный эффекты [5]. Это свидетельствует о перспективности разработки методов иммунотерапии ПКК. Однако ответ на лечение высокими дозами интерлейкина 2 при метастатическом типе сПКК отмечается у 20 % пациентов [6], а спонтанная регрессия ПКК — у 1 % [7]. Наиболее многообещающим оказался метод ингибирования иммунных контрольных точек PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death ligand 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), который при сПКК показал эффективность в отношении выживаемости и ответа на терапию [8].

Контрольными точками называют механизмы, посредством которых клетки ЗНО избегают их обнаружения иммунной системой. Т-лимфоциты продуцируют рецептор поверхности клеток PD-1 в ходе их активации во время праймирования или экспансии и связывается с 1 из 2 лигандов: PD-L1 и PD-L2, которые вырабатываются нормальными и опухолевыми клетками под воздействием цитокинов, таких как интерферон  $\gamma$ . При связывании PD-L1 или PD-L2 с рецепторами PD-1 генерируется сигнал, ингибирующий активность Т-лимфоцитов. CTLA-4 также является отрицательным регулятором Т-клеток, контролирующим их активацию за счет конкуренции с костимулирующей молекулой CD28 за связывание с общими лигандами CD80 и CD86. Антитела, блокирующие взаимодействие PD-L1 с PD-1, обладают противоопухолевым действием в связи с активацией иммунного ответа на клетки ЗНО [9]. В клинической практике для

лечения различных ЗНО применяются антитела к  $\alpha$ -PD-1 (анти-PD-1) ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, синтилимаб, камрелизумаб, торипалимаб, тислелизумаб, зимберелимаб, пролголимаб и достарлимаб, а также антитела к  $\alpha$ -PD-L1 (анти-PD-L1) атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [10]. Так, в России опубликованы результаты лечения ниволумабом метастатической ПМК с частотой объективных ответов 25 %, что объясняется экспрессией PD-L1 только в 24 % образцах сПМК [11].

Монотерапия ингибиторами контрольных точек в разном их сочетании показала свою эффективность лишь у небольшой части пациентов с ПМК. Частота полного ответа на терапию комбинацией ипилимумаба (антитело против CTLA-4) с ниволумабом (анти-PD-1) составляет лишь 9 % [12]. Лучших результатов можно достичь при применении комбинации ингибиторов контрольных точек с тирозинкиназами. Так, частота объективного ответа у пациентов с ПМК составила 35,7 % при лечении сунитинибом (ингибитор тирозинкиназ) и 59,3 % при терапии комбинацией пембролизумаба (анти-PD-1) с акситинибом (ингибитор тирозинкиназ). Однако при этом наблюдалась значительная частота развития серьезных побочных эффектов III степени – 75,8 % у пациентов, получающих пембролизумаб с акситинибом [13]. Метаанализы результатов лечения различных ЗНО показали, что применение ингибиторов PD-L1 и PD-1 в монорежиме или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами достоверно повышает риск токсического поражения печени [14], иммунозависимого пневмонита [15], дисфункции щитовидной железы (особенно гипотиреоза) [16] и сыпи (особенно при комбинации анти-PD-L1 и анти-PD-1) [17]. Метаанализ результатов применения анти-PD-L1/PD-1 в монорежиме у пациентов старше 75 лет для лечения ПМК и других солидных опухолей не показал их эффективности [18]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых путей иммунотерапии рака почки.

#### **Активация ретроэлементов в иммунотерапии рака почки**

Одним из новых направлений в противоопухолевой терапии является метод вирусной мимикрии, в котором используется запуск противовирусного ответа интерферона за счет эпигенетической активации входящих в состав генома человека ретроэлементов (РЭ). Образующиеся при транскрипции РЭ двуцепочечные РНК стимулируют выработку интерферона, который способствует противоопухолевому иммунному ответу, что вызывает апоптоз клеток и цитотоксические реакции [19]. РЭ относятся к транспозонам, занимающим не менее 45 % всего генома человека. РЭ перемещаются в пределах хромосом с помощью механизма «копирования и вставки». РЭ классифицируют на не содер-

жащие длинные концевые повторы (LTR), автономные LINE и неавтономные SINE (в том числе Alu), а также на LTR-содержащие эндогенные ретровирусы человека (HERV). Отдельный класс составляют ДНК-транспозоны, которые перемещаются путем «вырезания и вставки» [20]. Поскольку образование 5-метилцитозина ассоциировано с гетерохроматизацией и транскрипционной репрессией, в целях активации РЭ используют ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, которые снимают репрессивные метки в локусах РЭ и способствуют их экспрессии. В результате усиливается иммунная передача сигналов противовирусной защиты, запуская цитозольное восприятие двуцепочечной РНК с последующим апоптозом клеток под действием интерферона. В качестве сенсоров двуцепочечных РНК могут служить митохондриальные антивирусные сигнальные белки MAVS и Толл-подобные рецепторы TLR3 [21].

Для вирусной мимикрии используется ингибитор ДНК-метилтрансферазы 5-аза-2-дезоксцитидин, который в доклинических исследованиях показал свою эффективность в отношении рака молочной железы [21] и колоректального рака [22]. В 2017 г. проведены клинические исследования, показавшие эффективность нуклеозидного ингибитора ДНК-метилтрансферазы гуадецитабина (SGI-110) в лечении острого миелобластного лейкоза [23]. В экспериментах на клеточных линиях сПМК была продемонстрирована способность ингибитора ДНК-метилтрансферазы децитабина подавлять рост клеток, останавливая клеточный цикл  $G_2/M$  [24], а также роль 5-аза-2-дезоксцитидина в ингибировании миграции, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода клеток сПМК [25]. Можно надеяться, что полученные результаты станут основой для внедрения данных препаратов для лечения больных ПМК.

Помимо ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, активировать РЭ в вирусной мимикрии можно путем воздействия на ферменты модификации гистонов. Примером является таземетостат, ингибитор метилтрансферазы гистонов EZH2, который устанавливает метки H3K27me. Эффективность таземетостата показана в клинических исследованиях при лечении солидных ЗНО, таких как мезотелиома и эпителиоидная саркома. В январе 2020 г. таземетостат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения местно-распространенной или метастатической эпителиоидной саркомы у взрослых и подростков старше 16 лет на основании результатов клинического исследования II фазы. Кроме этого, данный препарат изучается в ранних фазах клинических исследований лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы [26].

Был использован экспериментальный подход к применению ингибиторов EZH2 в комбинации

с анти-PD-1 для повышения эффективности терапии рака предстательной железы [27, 28]. Наиболее эффективным противоопухолевым потенциалом обладает комбинация ингибиторов ДНК-метилтрансферазы с ингибиторами деацетилазы гистонов. В эксперименте на мышах с немелкоклеточным раком легкого такая комбинация усиливала антигенную презентацию за счет повышенной экспрессии двуцепочечных РНК со стимуляцией интерферона 1. При этом происходили активация хемоаттрактанта Т-клеток CCL5 и подавление онкогена *MYC*. В результате опухоли становились репрезентативными для иммунного ответа с их инфильтрацией Т-киллерами [29]. Данных о применении ингибиторов метилтрансферазы гистонов и деацетилазы гистонов для лечения рака почки в научной литературе не представлено. Однако эффективность ингибиторов ДНК-метилтрансферазы в эксперименте на культурах клеток сПКК [24, 25] свидетельствует о перспективах исследований в данном направлении. Кроме этого, ингибитор метилтрансферазы гистонов EZH2 таземетостат используется для лечения эпителиоидной саркомы [26]. Возможна также комбинация вирусной мимикрии с ингибированием контрольных точек. Так, геномный анализ образцов светлоклеточного рака почки показал корреляцию экспрессии HERV, специфичного для данного ЗНО, с клиническим ответом на анти-PD-1 ниволумаб [30]. Однако наиболее безопасен дифференцированный подход с селективной инактивацией специфических РЭ, вовлеченных в патогенез ПКК.

#### Роль ретроэлементов в развитии рака почки

Активация РЭ играет важную роль в инициации и прогрессии ЗНО [31, 32], поскольку способствует экспрессии онкогенов за счет промоторов РЭ. Данный механизм канцерогенеза был назван онкоэкзаптацией РЭ [33]. Результаты метаанализов говорят о достоверной активации LINE [34] и Alu-элементов [35] в тканях ЗНО. Активированные РЭ способствуют также инсерционному мутагенезу, за счет чего стимулируются геномная нестабильность и инактивация генов-супрессоров опухолей, таких как *TP53*, что приводит к прогрессированию опухолевого процесса и клональной эволюции [20]. При исследовании 2954 образцов различных ЗНО в 35 % из них были выявлены ретро-транспозиции, наиболее часто — LINE-1 [36]. Усиление экспрессии РЭ с активацией 106 онкогенов было отмечено в 3864 из 7769 изученных ЗНО, онкоэкзаптация РЭ выявлена в 48 % образцов ПКК [33].

Несмотря на умеренную степень мутационной нагрузки, ПКК характеризуется высокой частотой клональной эволюции инсерционных мутаций [37]. Большинство случаев сПКК характеризуется мутацией в гене *VHL* [5], который в норме, подобно другим генам-супрессорам опухоли, ингибирует экспрессию РЭ [20].

Поэтому для *VHL*-дефицитных случаев сПКК специфична выраженная экспрессия транскриптов HERV-E. При этом, помимо РНК, способных вызвать противовирусный ответ, образуются оболочечные пептиды HERV-E на поверхности опухолевых клеток, обладающие иммуногенностью (стимуляция CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов) [38]. Мишенью иммунного воздействия может стать также белок HHLA2, продукт экспрессии HERV-H в клетках сПКК, уровень которого ассоциирован с общей выживаемостью и клиническими последствиями [39]. Таким образом, определение активности РЭ имеет важное значение не только для планирования метода иммунотерапии ПКК, но и для ранней диагностики (в качестве потенциальных онкомаркеров). Одним из способов применения полученных данных об экспрессии HERV при ПКК, помимо вирусной мимикрии, может стать вакцинация против белков HERV, которая показала свою эффективность в экспериментах на мышах [40]. Планируется также терапия моноклональными антителами, направленными против продуктов экспрессии HERV [41].

#### Перспективы эпигенетического ингибирования ретроэлементов в лечении рака почки

Роль активации РЭ в канцерогенезе ПКК свидетельствует о необходимости специфического подхода к иммунотерапии рака почки. Наиболее оптимальна активация РЭ, не участвующих в механизмах прогрессирования и клональной эволюции ПКК. Поскольку во многих ЗНО наблюдаются инсерции РЭ [36], воздействовать на данное звено патогенеза ПКК возможно с помощью ингибиторов обратной транскриптазы (ИОТ). В клинических исследованиях достоверную эффективность показали нуклеозидные ИОТ при колоректальном раке. Помимо устранения вызванной РЭ геномной нестабильности, данные препараты индуцируют интерфероновый ответ при ЗНО [32].

Противоопухолевая эффективность нуклеозидных ИОТ определена в отношении гормонорезистентного рака предстательной железы [31]. На линии клеток рака молочной железы нуклеозидные ИОТ абакавир и ставудин приводили к значительному увеличению скорости гибели клеток, ингибированию их миграционной способности [42]. К ненуклеозидным ИОТ относится эфавиренз, который показал свою противоопухолевую активность на клетках рака поджелудочной железы [43]. Ненуклеозидный ИОТ этравирин, вызывающий деградацию AGR2 (белок эндоплазматической сети, секретируемый опухолевым микроокружением), *in vitro* подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. На моделях мышей комбинация паклитаксела с этравиринном более эффективно ингибировала прогрессирование рака яичника [44]. На клетках сПКК была продемонстрирована способность ненуклеозидных ИОТ эфавиренза и невирапина инду-

цировать иммуногенность опухоли и приводить к дифференцировке клеток [45].

Влияние на онкоэкспрессию, наблюдаемую в большинстве ЗНО [31–35], возможно за счет воздействия на эпигенетические факторы, к которым относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция с помощью микроРНК [20]. Для этого возможно использование ингибиторов деметилаз гистонов, характеризующихся гиперэкспрессией в ЗНО с потерей гетерохроматина и активацией РЭ. В частности, деметилаза гистонов KDM1A (LSD1) подавляет экспрессию HERV и гены, содержащие LTR в своих промоторах, за счет деметилирования H3K9 и усиления ацетилирования H3K27 и метилирования H3K4 [46]. В различных типах опухолей определяются также повышенные уровни представителей подсемейств деметилаз гистонов KDM5A/B/C/D семейства JARID1, которое деметилирует H3K4me2 и H3K4me3. К селек-

тивным ингибиторам деметилаз гистонов относятся CPI-455 и 1,7-нафтиридины, эффективные в отношении устойчивых к химиотерапии ЗНО [47].

Данных о воздействии на эпигенетическую регуляцию в целях подавления активности РЭ при раке почки в научной литературе не представлено. Однако такой подход перспективен для ингибирования РЭ, участвующих в канцерогенезе ПКК. Для этого в качестве гидов для ДНК-метилтрансферазы можно использовать микроРНК, комплементарные РЭ в связи с их эволюционным родством [48–53], поскольку у человека обнаружен феномен РНК-направленного метилирования ДНК [54]. Анализ научной литературы показал, что в ряде работ опубликованы данные о происхождении микроРНК от транспозонов [48–53]. Изучение онлайн-ресурса OncomiR [55] позволило идентифицировать вовлеченную в канцерогенез рака почки 41 такую микроРНК (см. таблицу). Из них сниженная экспрессия

#### Изменение экспрессии происходящих от транспозонов микроРНК при раке почки

*Changes in expression of transposon-derived miRNAs in kidney cancer*

| МикроРНК<br>MiRNAs | Транспозон, источник микроРНК, ссылка<br>Transposon, miRNA source, reference | Изменение экспрессии микроРНК<br>(↑ – повышение; ↓ – снижение) [55]<br>Changes in miRNA expression<br>(↑ – increase; ↓ – decrease) [55] |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| miR-1249           | LINE/L2 [49–51]                                                              | ↑: KIRC                                                                                                                                 |
| miR-1266           | SINE/MIR [50, 51]                                                            | ↑: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-1269a          | LTR/ERVL [49–51]                                                             | ↓: KICH                                                                                                                                 |
| miR-1271           | LINE/L2 [49–51]                                                              | ↑: KIRC<br>↓: KICH                                                                                                                      |
| miR-151a           | LINE/L2 [48–51, 53]                                                          | ↑: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-192            | LINE/L2 [52]                                                                 | ↑: KIRC<br>↓: KICH, KIRP                                                                                                                |
| miR-211            | LINE/L2 [52]                                                                 | ↑: KIRC, KIRP                                                                                                                           |
| miR-2114           | LINE/CR1 [50]                                                                | ↑: KIRC                                                                                                                                 |
| miR-224            | DNA-TE/MER135 [50, 51, 53]                                                   | ↑: KIRC<br>↓: KICH                                                                                                                      |
| miR-2355           | LINE/RTE-BovB [50, 51, 53]                                                   | ↑: KICH, KIRC, KIRP,                                                                                                                    |
| miR-28             | LINE/L2 [48–50, 53]                                                          | ↑: KIRC                                                                                                                                 |
| miR-31             | LINE/L2 [52]                                                                 | ↑: KIRP<br>↓: KICH, KIRC                                                                                                                |
| miR-3144           | LINE/L1 [50, 51, 53]                                                         | ↑: KICH                                                                                                                                 |
| miR-3200           | ERV-L [49–51]                                                                | ↑: KIRP<br>↓: KIRC                                                                                                                      |

Окончание таблицы

End of table

| МикроРНК<br>MiRNAs | Транспозон, источник микроРНК, ссылка<br>Transposon, miRNA source, reference | Изменение экспрессии микроРНК<br>(↑ – повышение; ↓ – снижение) [55]<br>Changes in miRNA expression<br>(↑ – increase; ↓ – decrease) [55] |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| miR-326            | DNA-TE/hAT-Tip100 [50, 51]                                                   | ↑: KIRC<br>↓: KICH                                                                                                                      |
| miR-335            | SINE/MIR [50, 51, 53]                                                        | ↓: KICH, KIRC                                                                                                                           |
| miR-340            | DNA-TE/TcMar [49–51, 53]                                                     | ↑: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-342            | SINE [49–51, 53]                                                             | ↑: KIRC, KIRP                                                                                                                           |
| miR-374a           | LINE/L2 [50, 51, 53]                                                         | ↑: KIRC, KIRP                                                                                                                           |
| miR-374b           | LINE/L2 [48, 50]                                                             | ↑: KIRC, KIRP,                                                                                                                          |
| miR-3934           | SINE/MIR [49–51]                                                             | ↑: KIRC                                                                                                                                 |
| miR-421            | LINE/L2 [48–50, 53]                                                          | ↑: KIRP                                                                                                                                 |
| miR-450b           | LINE/L1 [49–51, 53]                                                          | ↑: KIRC<br>↓: KICH, KIRP                                                                                                                |
| miR-487b           | SINE/MIR [50, 51]                                                            | ↓: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-493            | LINE/L2 [48–50]                                                              | ↓: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-495            | ERV-L/MaLR [52]                                                              | ↓: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-502            | LINE/L2 [52]                                                                 | ↓: KIRC, KIRP                                                                                                                           |
| miR-511            | LINE/L1 [52]                                                                 | ↓: KICH, KIRP                                                                                                                           |
| miR-545            | LINE/L2 [48–50, 53]                                                          | ↑: KIRC                                                                                                                                 |
| miR-576            | LINE/L1 [48, 50]                                                             | ↑: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-577            | LINE/L2 [50, 51]                                                             | ↑: KICH<br>↓: KIRC, KIRP                                                                                                                |
| miR-582            | LINE/CR1 [48–50]                                                             | ↑: KICH                                                                                                                                 |
| miR-584            | DNA-TE/hAT-Blackjack [48–50]                                                 | ↑: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-585            | ERV-L/MaLR [50, 51]                                                          | ↓: KICH, KIRC                                                                                                                           |
| miR-616            | LINE/L2 [49–51]                                                              | ↑: KICH, KIRC, KIRP                                                                                                                     |
| miR-652            | DNA/hAT-Tip100 [48–50, 53]                                                   | ↓: KICH                                                                                                                                 |
| miR-708            | LINE/L2 [49–51]                                                              | ↑: KIRC<br>↓: KICH                                                                                                                      |
| miR-769            | LINE/CR1 [52]                                                                | ↑: KIRC, KIRP                                                                                                                           |
| miR-885            | SINE/MIR [50, 51]                                                            | ↑: KICH                                                                                                                                 |
| miR-887            | LINE/L2 [50, 51]                                                             | ↓: KICH, KIRP                                                                                                                           |
| miR-95             | LINE/L2 [48, 50, 53]                                                         | ↓: KICH                                                                                                                                 |

**Примечание.** KIRC – светлоклеточная почечно-клеточная карцинома; KICH – хромофобная почечно-клеточная карцинома; KIRP – папиллярная почечно-клеточная карцинома.

**Note.** KIRC – kidney renal clear cell carcinoma; KICH – kidney chromophobe; KIRP – kidney renal papillary cell carcinoma.

определена для miR-95, -887, -652, -585, -511, -502, -495, -493, -487b, -335; повышенная экспрессия — для miR-1249, -1266, -151a, -211, -2114, -2355, -28, -3144, -340, -342, -374a, -374b, -3934, -421, -545, -576, -582, -584, -616, -769. Для 9 микроРНК (miR-708, -577, -450b, -326, -3200, -31, -224, -192, -1271) определено различие в характере экспрессии в разных подтипах рака почки, что свидетельствует о дифференциальной активации специфических РЭ в зависимости от механизмов канцерогенеза. Полученные результаты могут стать основой для разработки дальнейшей таргетной терапии ПКК, особенно в комбинации с методом вирусной мимикрии, поскольку это предотвратит активацию вовлеченных в патогенез рака почки РЭ.

### Заключение

Помимо ингибирования иммунных контрольных точек перспективным направлением в иммунотерапии рака почки является метод вирусной мимикрии. Для этого воздействуют на эпигенетические факторы в целях активации входящих в состав генома РЭ, транскрипты которых вызывают интерфероновый ответ

с последующим апоптозом опухолевых клеток. В качестве инструментов для вирусной мимикрии используют ингибиторы метилтрансферазы и деацетилазы гистонов, показавшие свою эффективность при различных ЗНО. В эксперименте на клетках сПКК противоопухолевое действие показано для ингибитора ДНК-метилтрансферазы 5-аза-2-дезоксцитидина (децитабина), что свидетельствует о потенциале метода вирусной мимикрии в лечении рака почки. Однако, поскольку активация РЭ способствует канцерогенезу, необходим дифференцированный подход, направленный на предотвращение инсерций с помощью ИОТ и на метилирование участвующих в патогенезе ПКК РЭ с помощью специфических микроРНК, комплементарных РЭ за счет их эволюционного родства. Анализ научной литературы позволил идентифицировать 41 произошедшую от РЭ и вовлеченную в канцерогенез ПКК микроРНК, которые перспективно использовать для таргетной терапии рака почки. Последующие предклинические и клинические исследования помогут оценить роль данного терапевтического подхода при ПКК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Inamura K. Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2195. DOI: 10.3390/ijms18102195
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. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. Dabestani S., Thorstenson A., Lindblad P. et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34(8):1081–6. DOI: 10.1007/s00345-016-1773-y
4. Feng X., Zhang L., Tu W., Cang S. Frequency, incidence and survival outcomes of clear cell renal cell carcinoma in the United States from 1973 to 2014: a SEER-based analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(31):e16684. DOI: 10.1097/MD.00000000000016684
5. Xu W., Atkins M.B., McDermott D.F. Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2020;17(3):137–50. DOI: 10.1038/s41585-020-0282-3
6. Klapper J.A., Downey S.G., Smith F.O. et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008;113(2):293–301. DOI: 10.1002/cncr.23552
7. Janiszewska A.D., Poletajew S., Wasiutyński A. Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Contemp Oncol* 2013;17(2):123–7. DOI: 10.5114/wo.2013.34613
8. Albiges L., Powles T., Staehler M. et al. Updated European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;76(2):151–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.05.022
9. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321–30. DOI: 10.1038/nature21349
10. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer* 2022;21(1):28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2
11. 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
12. 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
13. Tannir N.M.F., Arén Frontera O., Hammers H.J. et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N + I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(7\_suppl):547. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.547
14. 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
15. Zhang X., Ran Y., Wang K. et al. Incidence and risk of hepatic toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3153–61. DOI: 10.2147/DDDT.S115493
16. Xu D., Liu H., Xiang M. et al. The relationship between pneumonitis and programmed cell death-1/programmed cell death ligand 1 inhibitors among cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(41):e22567. DOI: 10.1097/MD.00000000000022567
17. Tian Y., Li R., Liu Y. et al. The risk of immune-related thyroid dysfunction induced by PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:667650. DOI: 10.3389/fonc.2021.667650

17. Tian Y., Zhang C., Dang Q. et al. Risk of rash in PD-1 or PD-L1-related cancer clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2022;2022:4976032. DOI: 10.1155/2022/4976032
18. Nie R.C., Chen G.M., Wang Y. et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 monotherapy or combinational therapy in patients aged 75 years or older: a study-level meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:538174. DOI: 10.3389/fonc.2021.538174
19. Chen R., Ishak C.A., De Carvalho D.D. Endogenous retroelements and the viral mimicry response in cancer therapy and cellular homeostasis. *Cancer Discov* 2021;11(11):2707–25. DOI: 10.1158/2159-8290
20. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. *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
21. Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A. et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell* 2015;162(5):974–86. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011
22. Roulois D., Loo Yau H., Singhania R. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell* 2015;162(5):961–73. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.056
23. Kantarjian H.M., Roboz G.J., Kropf P.L. et al. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1317–26. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30576-4
24. Hang D., Han T., Xu X., Liu Y. Decitabine induces G2/M cell cycle arrest by suppressing p38/NF- $\kappa$ B signaling in human renal clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(9):11140–8.
25. Jiang J., Yi B., Ding S. et al. Demethylation drug 5-Aza-2'-deoxycytidine-induced upregulation of miR-200c inhibits the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of clear cell renal cell carcinoma *in vitro*. *Oncol Lett* 2021;22(3):662. DOI: 10.3892/ol.2021.12923
26. Hoy S.M. Tazemetostat: first approval. *Drugs* 2020;80:513–21. DOI: 10.1007/s40265-020-01288-x
27. Deblois G., Tonekaboni S.M., Grillo G. et al. Epigenetic switch-induced viral mimicry evasion in chemotherapy-resistant breast cancer. *Cancer Discov* 2020;10(9):1312–29. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1493
28. Morel K.L., Sheahan A.V., Burkhart D.L. et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer. *Nat Cancer* 2021;2(4):444–56. DOI: 10.1038/s43018-021-00185-w
29. Topper M.J., Vaz M., Chiappinelli K.B. et al. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell* 2017;171(6):1284–300. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.022
30. Au L., Hatipoglu E., de Massy M.R. et al. Determinants of anti-PD-1 response and resistance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2021;39(11):149–1518.e11. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.001
31. Sciamanna I., Sinibaldi-Vallebona P., Serafino A., Spadafora C. LINE-1-encoded reverse Transcriptase as a target in cancer therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23(7):1360–9. DOI: 10.2741/4648
32. Rajurkar M., Parikh A.R., Solovyov A. et al. Reverse transcriptase inhibition disrupts repeat element life cycle in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2022;12(6):1462–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1117
33. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51:611–7. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3
34. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(10):e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478
35. Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu methylation and risk of cancer: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2020;359(5):271–80. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.03.002
36. 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
37. Turajlic S., Litchfield K., Xu H. et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1009–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30516-8
38. Cherkasova E., Scrivani C., Doh S. et al. Detection of an immunogenic HERV-E envelope with selective expression in clear cell kidney cancer. *Cancer Res* 2016;76(8):2177–85. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3139
39. Chen D., Chen W., Xu Y. et al. Upregulated immune checkpoint HHLA2 in clear cell renal cell carcinoma: a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target. *J Med Genet* 2019;56(1):43–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105454
40. Kraus B., Fischer K., Buchner S.M. et al. Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K envelope protein inhibits tumor growth in a murine model system. *PLoS One* 2013;8(8):e72756. DOI: 10.1371/journal.pone.0072756
41. Cao W., Kang R., Xiang Y., Hong J. Human endogenous retroviruses in clear cell renal cell carcinoma: biological functions and clinical values. *Onco Targets Ther* 2020;13:7877–85. DOI: 10.2147/OTT.S259534
42. Sekeroglu Z.A., Sekeroglu V., Kucuk N. Effects of reverse transcriptase inhibitors on proliferation, apoptosis, and migration in breast carcinoma cells. *Int J Toxicol* 2021;40(1):52–61. DOI: 10.1177/1091581820961498
43. Hecht M., Erber S., Harrer T. et al. Efavirenz has the highest anti-proliferative effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2015;10(6):e0130277. DOI: 10.1371/journal.pone.0130277
44. Ly T.T.G., Yun J., Ha J. et al. Inhibitory effect of etravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, via anterior gradient protein 2 homolog degradation against ovarian cancer metastasis. *Int J Mol Sci* 2022;23(2):944. DOI: 10.3390/ijms23020944
45. Landriscina M., Altamura S.A., Roca L. et al. Reverse transcriptase inhibitors induce cell differentiation and enhance the immunogenic phenotype in human renal clear-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008;122(12):2842–50. DOI: 10.1002/ijc.23197
46. Macfarlan T.S., Gifford W.D., Agarwal S. et al. Endogenous retroviruses and neighboring genes are coordinately repressed by LSD1/KDM1A. *Genes Dev* 2011;25(6):594–607. DOI: 10.1101/gad.2008511
47. Harmeyer K.M., Facompre N.D., Herlyn M., Basu D. JARID1 histone demethylases: emerging targets in cancer. *Trends Cancer* 2017;3(10):713–25. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.08.004
48. Piriyapongsa J., Marino-Ramirez L., Jordan I.K. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics* 2007;176(2):1323–37. DOI: 10.1534/genetics.107.072553
49. Filshie T.J., Mackenzie C.O., Dale M.D. et al. Orbid: origin-based identification of microRNA targets. *Mobile Genetic Elements* 2012;2(4):184–92. DOI: 10.4161/mge.21617
50. Tempel S., Pollet N., Tahi F. NcRNAclassifier: a tool for detection and classification of transposable element sequences in RNA hairpins. *BMC Bioinformatics* 2012;13:246–58. DOI: 10.1186/1471-2105-13-246
51. Qin S., Jin P., Zhou X. et al. The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human. *PLoS One* 2015;10(6):e0131365. DOI: 10.1371/journal.pone.0131365

52. 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
53. Lee H.E., Huh J.W., Kim H.S. Bioinformatics analysis of evolution and human disease related transposable element-derived microRNAs. *Life (Basel)* 2020;10(6):95. DOI: 10.3390/life10060095
54. Watcharanurak P., Mutirangura A. Human RNA-directed DNA-methylation methylates high-mobility group box 1 protein-produced DNA gaps. *Epigenomics* 2022;14(12):741–56. DOI: 10.2217/epi-2022-0022
55. Wong N.W., Chen Y., Chen S. et al. OncomiR: and online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. *Bioinformatics* 2018;34(4):713–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx627

**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.

# Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев<sup>1,2</sup>, В.М. Перепухов<sup>1</sup>, К.М. Ньюшко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

**Контакты:** Кирилл Михайлович Ньюшко [kirandja@yandex.ru](mailto:kirandja@yandex.ru)

Рак предстательной железы – чрезвычайно актуальная проблема современной онкоурологии. «Золотым стандартом» лечения распространенных форм рака предстательной железы на этапе развития отдаленных метастазов на протяжении длительного времени было проведение андрогендепривационной терапии, направленной на супрессию нативного уровня тестостерона. Комбинированное лечение с применением длительной андрогендепривационной терапии и антиандрогенов новой генерации в настоящее время является научно обоснованным концептуально новым стандартом терапии, пришедшим на смену парадигме лечения с использованием андрогендепривационной терапии в монорежиме у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. В статье представлены результаты крупных исследований, проведенных у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, охарактеризована роль одного из наиболее эффективных и безопасных препаратов, даролутамида, применяемого для лечения пациентов данной подгруппы.

**Ключевые слова:** даролутамид, неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, комбинированная терапия, двойная комбинация, тройная комбинация

**Для цитирования:** Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Ньюшко К.М. Эффективность и безопасность даролутамида как компонента комбинированной терапии у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2023;19(4):167–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175>

## Effectiveness and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients with prostate cancer

B. Ya. Alekseev<sup>1,2</sup>, V. M. Perepukhov<sup>1</sup>, K. M. Nyushko<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

**Contacts:** Kirill Mihaylovich Nyushko [kirandja@yandex.ru](mailto:kirandja@yandex.ru)

Prostate cancer is an extremely important problem in current urologic oncology. For a long time, the golden standard of treatment of common forms of prostate cancer at the stage of distant metastases was androgen deprivation therapy directed at suppression of native testosterone level. Combination treatment using long-term androgen deprivation therapy and new generation antiandrogens is currently a scientifically substantiated conceptually new standard of therapy which has replaced treatment paradigm using androgen deprivation therapy as a monotherapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. The article presents the results of large trials performed in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and characterizes the role of one of the most effective and safe drugs, darolutamide, used to treat patients of this subgroup.

**Keywords:** darolutamide, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, metastatic hormone-sensitive prostate cancer, high progression risk, combination therapy, double combination, triple combination

**For citation:** Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M. Effectiveness and safety of darolutamide as a component of combination therapy in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):167–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-167-175>

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — чрезвычайно актуальная онкоурологическая патология, что связано с неуклонно возрастающими показателями заболеваемости и смертности от нее. В России в 2022 г. впервые было выявлено 42 124 новых случая РПЖ. На конец года на учете состояли 290 176 пациентов, из них 5 лет и более — 140 160. Несмотря на улучшение методов диагностики и увеличение числа пациентов с локализованными формами заболевания, летальность от прогрессирования РПЖ на первом году с момента установления диагноза остается высокой и составляет 3,8 %. Кроме этого, примерно у 60 % больных локализованным и местно-распространенным РПЖ в группе высокого риска будет диагностирован биохимический рецидив болезни после радикального лечения, значительная часть этих пациентов будут нуждаться в проведении системной лекарственной терапии по причине реализации отдаленных метастазов [1].

В течение нескольких десятилетий андрогендепривационная терапия (АДТ) оставалась «золотым стандартом» лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ). Фокус исследований за последние 10 лет все больше стал смещаться в сторону комбинированной лекарственной терапии у больных мГЧРПЖ [2]. В течение нескольких последующих лет комбинированная терапия показала значительное преимущество в увеличении показателей общей выживаемости (ОВ) при сочетании АДТ с химиотерапией доцетакселом или новыми ингибиторами андрогенных рецепторов (иАР) в исследованиях CHAARTED [3] и LATITUDE [4], поэтому комбинированная терапия стала новым стандартом лечения. Еще в 2018 и 2019 гг. комбинированная терапия новыми иАР (энзалутамид и апалутамид) в дополнение к АДТ впервые продемонстрировала значительное преимущество в показателях выживаемости, независимо от опухолевой нагрузки, а также во времени до выявления отдаленных метастазов и факта проведенного локального лечения (первичный или рецидивный мГЧРПЖ) [5–7].

В 2021 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) были представлены первые данные по так называемой тройной комбинированной терапии, состоящей из АДТ, доцетаксела и абиратерона\*, которая продемонстрировала значительное преимущество в выживаемости по сравнению с лечением,

включающим АДТ и доцетаксел (исследование PEACE-1) [8]. В 2019 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов международного исследования III фазы ARAMIS для лечения неметастатического кастрационно-рефрактерного РПЖ был одобрен препарат даролутамид, который чуть позднее также был одобрен для терапии пациентов с мГЧРПЖ [9]. В исследовании ARASENS оценивалась эффективность тройной комбинированной терапии, состоящей из даролутамида, доцетаксела и АДТ. Статистически значимое увеличение ОВ было выявлено у пациентов как с *de novo* (отношение рисков (ОР) 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,59–0,85), так и с рецидивирующим (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,35–1,05) мГЧРПЖ [10]. На момент разработки исследования ARASENS данные исследований CHAARTED и LATITUDE не были опубликованы, поэтому в ARASENS не были заранее определены подгруппы на основе объема метастатического поражения и риска прогрессирования РПЖ [11]. Анализ этих подгрупп был проведен ретроспективно с целью оценить эффективность комбинации даролутамида, доцетаксела и АДТ в конкретных подгруппах пациентов в зависимости от объема метастатического поражения или риска прогрессирования.

## Комбинированная терапия метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Результаты исследований STAMPEDE и CHAARTED по раннему использованию доцетаксела фундаментально изменили подходы к терапии мГЧРПЖ. Исследуемые популяции больных в этих исследованиях различаются, что затрудняет проведение их прямого сравнения. В исследовании CHAARTED АДТ + доцетаксел сравнивали с АДТ в монорежиме. В него были включены пациенты с мГЧРПЖ, рандомизированные в соотношении 1:1. Медиана ОВ впервые увеличилась более чем на 10 мес (57,6 мес против 47,2 мес; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,59–0,89;  $p = 0,0018$ ). Доля пациентов с метастатическим заболеванием *de novo* составила 73 %. В подгрупповом анализе пациенты с высокой опухолевой нагрузкой в результате усиленной терапии достигли медианы ОВ 51,2 мес против 34,4 мес (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,79;  $p < 0,001$ ). Напротив, у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой увеличения ОВ не наблюдалось (ОР 1,04;

\*Здесь и далее по тексту: показание мГЧРПЖ не зарегистрировано.

95 % ДИ 0,70–1,55;  $p = 0,86$ ) [3, 12]. В исследовании STAMPEDE медиана ОВ у пациентов с мГЧРПЖ, получавших АДТ в монорежиме, составила 43,1 мес, 5-летняя выживаемость – 37 % (95 % ДИ 34–41 %). Медиана ОВ у пациентов, получавших АДТ + доцетаксел, составила 59,1 мес, 5-летняя выживаемость – 49 % (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,95;  $p = 0,003$ ) [13].

Первым зарегистрированным препаратом, нацеленным на андрогеновый рецептор, стал абиратерон, эффективность которого у пациентов с синхронным мГЧРПЖ группы высокого риска была продемонстрирована в исследовании LATITUDE. АДТ + плацебо ( $n = 597$ ) сравнивали с АДТ + абиратерон ( $n = 602$ ). Применение комбинации АДТ + абиратерон привело к значительному увеличению ОВ (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,76;  $p < 0,001$ ) по сравнению с АДТ + плацебо [14]. В исследовании STAMPEDE (группа G) сравнивалась АДТ в монорежиме ( $n = 957$ ) и комбинация АДТ + абиратерон ( $n = 960$ ). У пациентов, получавших комбинированную терапию, также продемонстрировано значительное увеличение ОВ (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76;  $p < 0,001$ ) [15].

Одобрение применения апалутамида при мГЧРПЖ основано на результатах исследования TITAN. В исследование были включены пациенты с синхронным ( $n = 1052$ ) (*de novo*;  $n = 852$ ) и метакронным ( $n = 144$ ) мГЧРПЖ. По сравнению с АДТ + плацебо, апалутамид в сочетании с АДТ значительно снижал риск смерти на 35 % (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,79;  $p < 0,0001$ ) и на 48 % после учета перекрестных пациентов (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,42–0,64;  $p < 0,0001$ ). Апалутамид в сочетании с АДТ увеличивал выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до развития кастрационной резистентности ( $p < 0,0001$ ) [7].

Эффективность энзалутамида оценивалась в 2 исследованиях ARCHES и ENZAMET\*. В исследование ARCHES включены пациенты с мГЧРПЖ, как выявленные *de novo*, так и с метакронным заболеванием, которых рандомизировали 1:1 (энзалутамид + АДТ против плацебо + АДТ). Доля больных с метастазами *de novo* составила 82,1 % ( $n = 471$ ) в основной группе против 82,3 % ( $n = 474$ ) в контрольной группе. Комбинация энзалутамида + АДТ увеличивала ОВ по сравнению с АДТ + плацебо (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,53–0,81;  $p < 0,0001$ ) независимо от опухолевой нагрузки и предшествующей терапии доцетакселом, 4-летняя выживаемость составила 70,61 % против 57,01 % [6].

Результаты исследований двойной комбинированной терапии мГЧРПЖ представлены в табл. 1.

Новый суперселективный иАР 2-го поколения – даролутамид – изучали в международном рандомизированном исследовании III фазы ARASENS, в котором

комбинацию данного препарата с доцетакселом и АДТ сравнивали комбинацией доцетаксела и АДТ [10, 11, 16]. Стоит отметить, что ARASENS является единственным успешно завершившимся на сегодняшний день исследованием с включением пациентов с мГЧРПЖ, в котором в качестве сравнения используется терапия доцетакселом, достоверно увеличивающая показатель ОВ. В этом исследовании, исторически проведенном несколько позже, чем другие исследования комбинированных режимов, продемонстрировано статистически значимое увеличение показателя ОВ при применении тройной комбинированной терапии, включающей даролутамид, доцетаксел и АДТ, по сравнению с комбинацией доцетаксела и АДТ, у больных как с *de novo* (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,85) так и с рецидивирующим (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,35–1,05) мГЧРПЖ. Дополнительно стоит отметить, что добавление даролутамида в комбинацию доцетаксел + АДТ значимо не увеличивало профиль токсичности терапии, а также не ограничивало возможность получения всех 6 курсов доцетаксела.

### Объем метастатического поражения

Малый объем метастатического поражения мГЧРПЖ характеризуется чрезвычайной гетерогенностью популяции пациентов. В эту категорию попадают все пациенты: от когорты с олигометастатическим поражением лимфатических узлов без костных метастазов, которым возможно проведение локальной терапии, до популяции пациентов с метастатическим поражением позвоночника и костей таза [5, 7].

В соответствии с исследованием CHAARTED метастатическое поражение большого объема оценивается как наличие как минимум 4 костных метастазов, один из которых должен быть расположен за пределами осевого скелета, или наличие висцеральных метастазов [3, 17]. Стоит отметить, что эта классификация основана только на общепринятых стандартах обследования (остеосцинтиграфия и компьютерная томография).

До публикации результатов исследований тройных комбинаций (тройной комбинированной терапии) при лечении пациентов с большим объемом метастатического поражения на этапе мГЧРПЖ возникал вопрос, следует ли начинать терапию 1-й линии, включающую АДТ + иАР, или отдавать предпочтение комбинации АДТ и доцетаксела. Несмотря на тот факт, что двойная комбинированная терапия демонстрировала лучший терапевтический ответ вне зависимости от используемого в сочетании с АДТ препарата, оба варианта лечения всегда считались эквивалентными. Так, объединенный метаанализ всех доступных исследований

\*Здесь и далее по тексту: ENZAMET не является регистрационным клиническим исследованием.

**Таблица 1.** Обзор одобренных методов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы  
**Table 1.** Summary of the approved methods of treatment of hormone-sensitive prostate cancer

| Исследование<br>Trial | Терапия<br>Therapy                                                                                  | Результат<br>Result                                                                                           | Отноше-<br>ние рисков<br>Hazard ratio |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| STAMPEDE              | АДТ (n = 1184)<br>ADT (n = 1184)                                                                    | Медиана ОВ 43,1 мес, 5-летняя ОВ 37 %<br>Median OS 43.1 months, 5-year OS 37 %                                | 0,81                                  |
|                       | АДТ + доцетаксел (n = 592)<br>ADT + docetaxel (n = 592)                                             | Медиана ОВ 59,1 мес, 5-летняя ОВ 49 %; p = 0,003<br>Median OS 59.1 months, 5-year OS 49 %; p = 0.003          |                                       |
| CHAARTED              | АДТ (n = 393)<br>ADT (n = 393)                                                                      | Медиана ОВ 47,2 мес<br>Median OS 47.2 months                                                                  | 0,72                                  |
|                       | АДТ + доцетаксел (n = 397)<br>ADT + docetaxel (n = 397)                                             | Медиана ОВ 57,6 мес; p = 0,0018<br>Median OS 57.6 months; p = 0.0018                                          |                                       |
| LATITUDE              | АДТ + плацебо (n = 597)<br>ADT + placebo (n = 597)                                                  | 3-летняя ОВ 49 %<br>3-year OS 49 %                                                                            | 0,62                                  |
|                       | АДТ + абиратерон* (n = 602)<br>ADT + abiraterone* (n = 602)                                         | 3-летняя ОВ 66 %; p < 0,001<br>3-year OS 66 %; p < 0.001                                                      |                                       |
| ENZAMET**             | АДТ + бикалутамид/флутамид/нилутамид (n = 562)<br>ADT + bicalutamide/flutamide/nilutamide (n = 562) | 3-летняя ОВ 72 %<br>3-year OS 72 %                                                                            | 0,67                                  |
|                       | АДТ + энзалутамид (n = 563)<br>ADT + enzalutamide (n = 563)                                         | 3-летняя ОВ 80 %; p = 0,002<br>3-year OS 80 %; p = 0.002                                                      |                                       |
| TITAN                 | АДТ + плацебо (n = 527)<br>ADT + placebo (n = 527)                                                  | Медиана ОВ – н/д;<br>отношение рисков 52,2 мес (51,8 %)<br>Median OS – n/a; hazard ratio 52.2 months (51.8 %) | 0,65                                  |
|                       | АДТ + апалутамид (n = 525)<br>ADT + apalutamide (n = 525)                                           | Медиана ОВ – н/д (65,1 %); p = 0,005<br>Median OS – n/a (65.1 %); p = 0.005                                   |                                       |
| ARCHES                | АДТ + плацебо<br>ADT + placebo                                                                      | Медиана ОВ – н/д (57 %)<br>Median OS – n/a (57 %)                                                             | 0,66                                  |
|                       | АДТ + энзалутамид<br>ADT + enzalutamide                                                             | Медиана ОВ – н/д (71 %)<br>Median OS – n/a (71 %)                                                             |                                       |
| ARASENS               | АДТ + доцетаксел<br>ADT + docetaxel                                                                 | Медиана ОВ – н/д (50 %)<br>Median OS – n/a (50 %)                                                             | 0,68                                  |
|                       | АДТ + даролутамид + доцетаксел<br>ADT + darolutamide + docetaxel                                    | Медиана ОВ – н/д (63 %)<br>Median OS – n/a (63 %)                                                             |                                       |

\* Не зарегистрирован в Российской Федерации.

\*\* Не является регистрационным клиническим исследованием.

**Примечание.** АДТ – андрогендепривационная терапия; ОВ – общая выживаемость; н/д – нет данных.

\*Not registered in the Russian Federation.

\*\*Is not a registration clinical trial.

**Note.** ADT – androgen deprivation therapy; OS – overall survival; n/a – not available.

III фазы, касающихся двойной комбинированной терапии доцетакселом + АДТ и абиратероном + АДТ, продемонстрировал, что в условиях большого количества метастазов медиана выживаемости при применении абиратерона + АДТ составляла 50,1 мес против 45,9 мес для доцетаксела + АДТ [18]. Однако после появления данных исследования PEACE-1 эта концепция фундаментально изменилась [8]: тройная комбинированная терапия абиратероном + доцетакселом + АДТ продемонстрировала значительное преимущество в выживаемости при наличии метастатического поражения большого объема по сравнению с двойной комбинированной терапией доцетакселом + АДТ (ОР 0,72, т. е. имела преимущество ОВ 28 %) и столь же значитель-

но более длительной ВБП (ОР 0,47). В абсолютных значениях это медиана ОВ 5,1 года против 3,5 года и медиана ВБП 4,1 года против 1,6 года в пользу тройной комбинированной терапии. Однако при интерпретации этих данных важно отметить, что некоторые пациенты с мГЧРПЖ в этом исследовании также получали локальную лучевую терапию, что, безусловно, оказало влияние на продолжительность ОВ и безрецидивной выживаемости, но не имело отражения в интерпретации полученных результатов. В то же время существуют четкие объективные данные, демонстрирующие, что тройная комбинированная терапия, включающая АДТ + абиратерон + доцетаксел, превосходит двойную комбинированную терапию с лучшими показателями ОВ (АДТ + абиратерон) при мГЧРПЖ

с большим объемом метастатического поражения (ОР для ОВ 0,52 против 0,61) [19–23].

### Сравнение различных вариантов комбинированной терапии

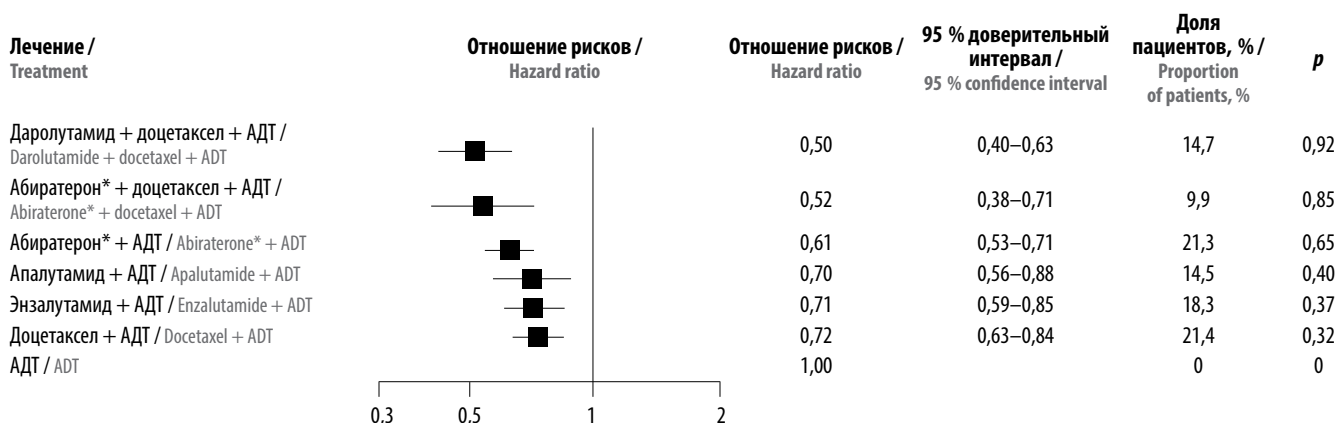
Согласно последним опубликованным данным, все препараты, используемые в комбинации у больных мГЧРПЖ, смогли продемонстрировать значительные преимущества двойной комбинированной терапии по сравнению с АДТ в монорежиме в общей когорте (независимо от объема метастатического поражения) в отношении конечных точек ОВ и ВБП. Прямое сравнение между отдельными иАР не может быть выполнено в рамках клинического исследования III фазы, в связи с чем были проведены не прямые сравнения – сетевые метаанализы (СМА), в которых оценивали различные формы двойной комбинированной терапии с АДТ. Так, К. Могі и соавт. продемонстрировали, что даже после объединения всех контрольных групп АДТ двойная комбинированная терапия продолжает демонстрировать явное преимущество в выживаемости по сравнению с АДТ в монорежиме [24].

### Сетевой метаанализ двойных и тройных комбинаций при лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Для обновленной версии СМА [19] использованы результаты 10 рандомизированных клинических исследований [3, 5, 8, 10, 13, 16, 25–29]. Схемы лечения включали двойную комбинированную терапию с применением иАР (апалутамид, абиратерон, энзалутамид + АДТ или химиотерапия (доцетаксел) + АДТ), а также схемы тройной комбинированной терапии иАР (абиратерон, даролутамид) с доцетакселем и АДТ. Во всех анализах конечной ключевой точкой явилась оценка ОВ. СМА проводили отдельно для пациентов с мГЧРПЖ,

стратифицированных по объему метастатического поражения (низкий или высокий) в соответствии с критериями CHAARTED. Для мГЧРПЖ с малым объемом метастатического поражения ( $n = 3392$ ) АДТ в качестве эталона показала, что польза от комбинированной терапии, отличной от иАР + АДТ, была незначительной. Напротив, СМА для мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения ( $n = 6054$ ) показал, что все комбинированные методы лечения приводили к более длительной выживаемости по сравнению с АДТ в монорежиме. В рейтинге наибольшей вероятности максимального увеличения ОВ, полученном с помощью СМА, даролутамид + доцетаксел + АДТ заняли 1-е место ( $p = 0,92$ ), за ним следовали абиратерон + доцетаксел + АДТ ( $p = 0,85$ ), абиратерон + АДТ ( $p = 0,65$ ), апалутамид + АДТ ( $p = 0,40$ ), энзалутамид + АДТ ( $p = 0,37$ ) и доцетаксел + АДТ ( $p = 0,32$ ) (см. рисунок).

В другом СМА двойная комбинированная терапия иАР + АДТ была представлена в виде одной из опции лечения мГЧРПЖ. При мГЧРПЖ с малым объемом опухолевого поражения не было выявлено существенной разницы в ОВ для тройной комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,58–1,87) или абиратерон + доцетаксел + АДТ (ОР 1,27; 95 % ДИ 0,70–2,28) по сравнению с двойной комбинированной терапией иАР + АДТ. Однако при большом объеме метастатического поражения у больных мГЧРПЖ комбинация даролутамид + доцетаксел + АДТ (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,59–0,97) ассоциировалась со значительным увеличением ОВ по сравнению с иАР + АДТ. Это соответствует наибольшей вероятности максимального увеличения ОВ для триплета с даролутамидом ( $p = 0,90$ ), за которым следует абиратерон + доцетаксел + АДТ ( $p = 0,83$ ). Результаты данного СМА согласуются с предыдущими сообщениями у больных мГЧРПЖ,



Сетевой метаанализ двойных и тройных комбинаций при лечении метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы.  
\*Не зарегистрирован в Российской Федерации. АДТ – андрогендепривационная терапия  
Network meta-analysis of double and triple combinations in treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. \*Not registered in the Russian Federation.  
ADT – androgen deprivation therapy

независимо от объема метастатического поражения: АДТ в монорежиме больше не представляет собой действенный вариант лечения, о чем свидетельствуют самые низкие показатели  $p$  как для малых ( $p = 0,07$ ), так и для больших ( $p = 0,00$ ) объемов метастатического поражения при мГЧРПЖ [19, 21, 23]. Принимая во внимание, что в предыдущих исследованиях продемонстрирован более благоприятный профиль побочных эффектов/нежелательных явлений (НЯ) для комбинации иАП + АДТ и добавление, например, даролутамида к доцетакселу + АДТ существенно не изменило вероятность НЯ, для достижения максимального терапевтического эффекта схему доцетаксел + АДТ следует применять в комбинации с даролутамидом. Таким образом, новый стандарт терапии с применением тройного комбинированного режима с использованием даролутамида (или абиратерона), доцетаксела и АДТ в настоящее время пришел на смену комбинации доцетаксел + АДТ как наиболее эффективный и действенный.

Еще один CMA 9 крупных исследований (ARCHES, TITAN, ENZAMET, PEACE-1, LATITUDE, STAMPEDE, ARASENS, CHAARTED и GETUG-AFU [28, 30]) также продемонстрировал, что триплет с даролутамидом превосходит другие комбинированные режимы (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,57–0,81) среди 4 иАП у пациентов с высокой суммой баллов по шкале Глисона (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,86). Кроме этого, переносимость терапии даролутамидом была лучше, а частота развития побочных эффектов ниже по сравнению с другими новыми антиандрогенами [31].

В целом метаанализы исследований демонстрируют, что для больших объемов поражения при мГЧРПЖ триплетная схема терапии даролутамидом + доцетакселом + АДТ занимала 1-е место (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,59–0,97), превосходила комбинации иАП + АДТ и, следовательно, должна быть предложена этим пациентам (если они могут получать химиотерапию). Для мГЧРПЖ с малым объемом поражения не наблюдалось существенного увеличения выживаемости при использовании любой из триплетных схем терапии по сравнению с комбинациями иАП + АДТ. Однако при интерпретации данных требуется осторожность, особенно для мГЧРПЖ с малым объемом поражения, так как анализ может быть недостаточно точным из-за меньшего числа включенных пациентов, относительно небольшого количества заверенных случаев наблюдения (летальных исходов за фиксированный период наблюдения в этой подгруппе было меньше, поскольку пациенты имели лучший прогноз и жили дольше), а также незрелости статистических данных при коротком периоде наблюдения. Таким образом, некоторым пациентам с небольшим объемом метастатического поражения, но с наличием агрессивной низкодифференцированной опухоли, болевого синдрома, с высо-

ким риском прогрессирования заболевания, а также больным молодого возраста может быть более предпочтительно назначение именно тройной комбинированной терапии по схеме даролутамид + доцетаксел + АДТ, поэтому этот вариант следует обсуждать непосредственно с пациентами данной подгруппы.

#### **Безопасность комбинации даролутамид + доцетаксел + андрогендепривационная терапия**

Даролутамид имеет отличную от других иАП химическую структуру, и его аффинность связывания с андрогеновыми рецепторами выше, чем у других одобренных антагонистов андрогеновых рецепторов. Более того, он в основном метаболизируется ферментом цитохрома CYP3A4 и в клинической практике риск лекарственного взаимодействия, вызванного ингибированием CYP, намного ниже, что дает преимущество в виде более низкой токсичности по сравнению с другими иАП [32, 33]. Аналогичные результаты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями были продемонстрированы в исследовании ARAMIS [34] при лечении неметастатического кастрационно-рефрактерного РПЖ (ишемическая болезнь сердца: даролутамид 3,2 %, плацебо 2,5 %). Прямого сравнительного анализа сердечно-сосудистого риска между даролутамидом и другими иАП не проводилось. Описанные результаты должны учитываться в рутинной клинической практике при выборе тактики терапии с применением иАП 2-го поколения и могут повлиять на проводимое лечение как основного, так и сопутствующих заболеваний.

В исследовании ARASENS частота НЯ была одинаковой во всех подгруппах больных с большим и малым объемом метастатического поражения, а также в подгруппах заболевания с высоким и низким риском [16]. Частота серьезных НЯ у пациентов, получавших даролутамид, значимо не отличалась от таковой в группе контроля и составила 45,4 % против 43,5 % для пациентов с большим объемом метастазирования, 42,9 % против 38,2 % для пациентов с низким объемом заболевания, 45,3 % против 42,9 % для пациентов с высоким риском прогрессирования и 43,7 % против 40,9 % у пациентов с заболеванием низкого риска. Прекращение приема даролутамида и плацебо из-за НЯ отмечено соответственно у 13,3 и 10,7 % пациентов с большим объемом опухолевой нагрузки, у 14,3 и 10,4 % пациентов с малым объемом, у 12,8 и 9,8 % пациентов с высоким риском и у 15,1 и 12,4 % пациентов с низким риском прогрессирования. Кроме этого, пациенты группы даролутамида получали лечение дольше, чем в группе плацебо, во всех подгруппах вне зависимости от объема метастатического поражения и риска прогрессирования заболевания, что указывает на хорошую переносимость комбинации даролутамида с доцетакселом и АДТ.

В исследовании PEACE-1 добавление комбинации абиратерона и преднизолона к АДТ и доцетакселу приводило к увеличению на 11 % частоты возникновения НЯ III–IV степеней по сравнению с доцетакселом в сочетании с АДТ (63 % против 52 %). Эта разница была в основном обусловлена артериальной гипертензией и повышением уровня трансаминаз. Среди всех пациентов, получавших доцетаксел в исследовании ENZAMET, частота НЯ в течение первых 6 мес была выше в группе энзалутамида, чем в контрольной группе, что могло быть связано с лекарственным взаимодействием между энзалутамидом и доцетакселом [5]. Как уже отмечено выше, даролутамид продемонстрировал низкий потенциал клинически значимого межлекарственного взаимодействия с доцетакселом и широко применяемыми препаратами для терапии сопутствующих заболеваний [33]. Средняя продолжительность лечения в ARASENS составила 41 мес для комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ, тогда как в PEACE-1 — 34,1 мес в подгруппе абиратерона в комбинации с доцетакселом и АДТ, данные по медиане продолжительности терапии для подгруппы энзалутамид + доцетаксел + АДТ в ENZAMET не сообщаются.

М. Dou и соавт. провели СМА показателей эффективности и безопасности опций лечения пациентов с мГЧРПЖ. Даролутамид продемонстрировал самый низкий риск смертности во всех подгруппах. Кроме этого, пациенты с высокой суммой баллов по шкале Глисона ( $\geq 8$ ), вероятно, получают значительные преимущества в выживаемости при лечении даролутамидом (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,86). Комбинации с применением даролутамида, энзалутамида и апалутамида не имели высокой токсичности, приводящей к НЯ  $\geq$  III степени. Таким образом, проведенный анализ препаратов, используемых в комбинированных режимах с АДТ, продемонстрировал высокий профиль безопасности даролутамида и тройной комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ (табл. 2) [31].

### Заключение

Применение тройной комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ продемонстрировало статистически значимое увеличение показателя ОВ в популяции пациентов с мГЧРПЖ, в том числе в подгруппах с большим объемом метастатического поражения и высоким риском прогрессирования заболевания с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 8$ . Кроме этого, хорошая переносимость даролутамида и его низкий профиль межлекарственных взаимодействий позволяли применять данный препарат без рисков снижения показателей эффективности и безопасности проводимого лечения, в том числе у пациентов, получающих терапию по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. Стоит отметить, что на данный момент комбинация даролутамид + доцетаксел + АДТ является единственной зарегистрированной триплетной схемой лечения

**Таблица 2.** Безопасность препаратов по результатам метаанализа  
**Table 2.** Safety of the drugs according to the results of meta-analysis

| Терапия<br>Therapy                                                                            | Отношение рисков,<br>95 % доверительный<br>интервал<br>Hazard ratio, 95 %<br>confidence interval |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нежелательные явления <math>\geq</math> III степени</b><br>Adverse events $\geq$ III grade |                                                                                                  |
| Сравнение с доцетакселом:<br>Comparison with docetaxel:                                       |                                                                                                  |
| даролутамид + доцетаксел<br>darolutamide + docetaxel                                          | 1,1 (0,9–1,4)                                                                                    |
| абиратерон* + доцетаксел<br>abiraterone* + docetaxel                                          | 1,6 (1,2–2,1)                                                                                    |
| абиратерон*<br>abiraterone*                                                                   | 1,7 (1,3–2,3)                                                                                    |
| апалутамид<br>apalutamide                                                                     | 0,94 (0,64–1,4)                                                                                  |
| энзалутамид<br>enzalutamide                                                                   | 1,2 (0,87–1,7)                                                                                   |
| АДТ<br>ADT                                                                                    | 0,68 (0,5–0,91)                                                                                  |
| <b>Патологические переломы</b><br>Pathological fractures                                      |                                                                                                  |
| Сравнение с АДТ:<br>Comparison with ADT:                                                      |                                                                                                  |
| даролутамид<br>darolutamide                                                                   | 1,52 (0,968–2,42)                                                                                |
| абиратерон*<br>abiraterone*                                                                   | 1,66 (1,02–2,76)                                                                                 |
| апалутамид<br>apalutamide                                                                     | 1,41 (0,823–2,45)                                                                                |
| энзалутамид<br>enzalutamide                                                                   | 3,22 (2,28–4,61)                                                                                 |
| <b>Артериальная гипертензия</b><br>Arterial hypertension                                      |                                                                                                  |
| Сравнение с АДТ:<br>Comparison with ADT:                                                      |                                                                                                  |
| даролутамид<br>darolutamide                                                                   | 1,56 (1,10–2,21)                                                                                 |
| абиратерон*<br>abiraterone*                                                                   | 2,10 (1,70–2,60)                                                                                 |
| апалутамид<br>apalutamide                                                                     | 1,17 (0,845–1,62)                                                                                |
| энзалутамид<br>enzalutamide                                                                   | 2,02 (1,57–2,60)                                                                                 |
| <b>Сердечно-сосудистые осложнения</b><br>Cardiovascular complications                         |                                                                                                  |
| Сравнение с АДТ:<br>Comparison with ADT:                                                      |                                                                                                  |
| даролутамид<br>darolutamide                                                                   | 0,923 (0,655–1,30)                                                                               |
| абиратерон*<br>abiraterone*                                                                   | 2,17 (1,54–3,10)                                                                                 |
| апалутамид<br>apalutamide                                                                     | 3,78 (2,06–7,42)                                                                                 |
| энзалутамид<br>enzalutamide                                                                   | 1,74 (1,34–2,28)                                                                                 |

\*Не зарегистрирован в Российской Федерации.

\*Not registered in the Russian Federation.

для пациентов с мГЧРПЖ в России. Эти результаты могут послужить клиническим руководством для врачей при лечении пациентов с мГЧРПЖ и обеспечить

теоретическую основу для принятия индивидуальных решений о выборе того или иного комбинированного режима.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13  
Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
2. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
3. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
4. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
5. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
6. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
7. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
8. Fizazi K., Foulon S., Carles J. et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. Lancet 2022;399(10336):1695–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
9. Markham A., Duggan S. Darolutamide: first approval. Drugs 2019;79(16):1813–8. DOI: 10.1007/s40265-019-01212-y
10. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
11. Bowling G.C., Dimitrakoff J.D. Darolutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(24):2344. DOI: 10.1056/NEJMc2205310
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
13. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial [published correction appears in Ann Oncol 2020;31(3):442]. Ann Oncol 2019;30(12):1992–2003. DOI: 10.1093/annonc/mdz396
14. Fizazi K., Tran N., Fein L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(5):686–700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
15. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
16. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. J Clin Oncol 2023;41(20):3595–607. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
17. Preisser F., Chun F.K., Banek S. et al. Management and treatment options for patients with *de novo* and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. Prostate Int 2021;9(3):113–8. DOI: 10.1016/j.prnil.2020.12.003
18. Wenzel M., Würnschimmel C., Nocera L. et al. Overall survival after systemic treatment in high-volume *versus* low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Focus 2022;8(2):399–408. DOI: 10.1016/j.euf.2021.04.003
19. Mandel P., Hoeh B., Wenzel M. et al. Triplet or doublet therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Focus 2023;9(1):96–105. DOI: 10.1016/j.euf.2022.08.007
20. Sathianathan N.J., Pan H.Y.C., Lawrentschuk N. et al. Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: an updated systematic review and network meta-analysis. Urol Oncol 2023;41(5):233–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.016
21. Yanagisawa T., Rajwa P., Thibault C. et al. Androgen receptor signaling inhibitors in addition to docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2022;82(6):584–98. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.002
22. Maiorano B.A., de Giorgi U., Roviello G. et al. Addition of androgen receptor-targeted agents to androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open 2022;7(5):100575. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100575
23. Roy S., Sayyid R., Saad F. et al. Addition of docetaxel to androgen receptor axis-targeted therapy and androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. Eur Urol Oncol 2022;5(5):494–502. DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.003
24. Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R. et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. BJU Int 2022;129(4):423–33. DOI: 10.1111/bju.15507
25. Chi K.N. LATITUDE study – final analysis of phase III study in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, February 14–16, 2019, San Francisco, CA.
26. Chi K.N., Chowdhury S., Bjartell A. et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. J Clin Oncol 2021;39(20):2294–303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
27. Armstrong A. Final overall survival analysis from ARCHES: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide + ADT in men with mHSPC. Presented at the 2021 European Society for Medical Oncology Annual Congress, September 16–21, 2021.
28. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel *versus* ADT alone in metastatic

- non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.005
29. James N.D. Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer: long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomized trial. Presented at the 2020 European Society for Medical Oncology Virtual Congress, September 19–21, 2020.
30. Gravis G., Fizazi K., Joly F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
31. Dou M., Liang H., Liu Y. et al. Based on ARASENS trial: efficacy and safety of darolutamide as an emerging option of endocrinotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer-an updated systematic review and network meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(10):7017–27. DOI: 10.1007/s00432-023-04658-6
32. Borgmann H., Lallous N., Ozistanbullu D. et al. Moving towards precision urologic oncology: targeting enzalutamide-resistant prostate cancer and mutated forms of the androgen receptor using the novel inhibitor darolutamide (ODM-201). *Eur Urol* 2018;73(1):4–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.012
33. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. *Target Oncol* 2019;14(5):527–39. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0
34. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 2022;387(9):860]. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671

**Вклад авторов**

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования;

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Authors' contributions**

B.Ya. Alekseev: developing the research design;

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.12.2023. Принята к публикации: 26.12.2023.

Article submitted: 14.12.2023. Accepted for publication: 26.12.2023.

# Биосимиляры в практике современного онколога

И.М. Шевчук<sup>1,2</sup>, А.С. Калпинский<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Ирина Мусаевна Шевчук [imshevchuk@mail.ru](mailto:imshevchuk@mail.ru)

В настоящее время генно-инженерные препараты получили широкое распространение в онкологической клинической практике, что существенно увеличило стоимость лечения. Одним из наиболее результативных способов снижения стоимости является замена инновационного препарата после истечения срока действия патента воспроизведенным — биосимиляром.

В данной статье актуализирована проблема биосимиляров во всем мире и на территории России, описаны свойства этого продукта, продемонстрирован и прослежен путь этих агентов от момента воспроизведения, через доклинические и клинические исследования до интервенции в реальную клиническую практику, приведены примеры подобных исследований.

Подробно описаны результаты клинических испытаний по изучению эффективности и безопасности препарата Пемброния® у пациентов с различной онкологической патологией. Приведены первые данные многоцентрового проспективного постмаркетингового исследования PERFECTION, продемонстрировавшие сходие с оригинальной молекулой пембролизумаба результаты эффективности и переносимости применения биосимиляра в мультикогортной категории больных.

Производство высококачественных биоаналогов и внедрение их в клиническую практику — это возможность обеспечения большего числа нуждающихся пациентов современными высокоэффективными и безопасными препаратами, а также повышение уровня эффективности действующей в стране системы здравоохранения.

**Ключевые слова:** Пемброния®, биосимиляр, PERFECTION

**Для цитирования:** Шевчук И.М., Калпинский А.С. Биосимиляры в практике современного онколога. Онкоурология 2023;19(4):176–88. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-176-188>

## Biosimilars in the practice of modern oncologist

I.M. Shevchuk<sup>1,2</sup>, A.S. Kalpinskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

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

**Contacts:** Irina Musaevna Shevchuk [imshevchuk@mail.ru](mailto:imshevchuk@mail.ru)

Currently, genetically engineered drugs are widely used in oncological clinical practice which has significantly increased treatment cost. One of the most effective ways to decrease cost is substitution of an innovative drug after patent expiration with a reproduced compound — biosimilar.

In this article, a problem of biosimilars is actualized both worldwide and in Russia, characteristics of these products are described, and the path of the agents from the moment of reproduction through preclinical and clinical trials to introduction into real clinical practice is traced, examples of such trials are presented.

The results of clinical trials of effectiveness and safety of Pembrolia® in patients with various oncological pathologies are described in detail. The first data from the multicenter prospective post-marketing trial PERFECTION are presented

demonstrating similar effectiveness and tolerability results for the biosimilar in a multicohort patient category compared to pembrolizumab molecule.

Manufacturing of high-quality analogs and their introduction into clinical practice create a possibility to provide more patients in need with modern highly effective and safe drugs as well as increases effectiveness of the state healthcare system.

**Keywords:** Pembrolizumab®, biosimilar, PERFECTION

**For citation:** Shevchuk I.M., Kalpinskiy A.S. Biosimilars in the practice of modern oncologist. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):176–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-176-188>

## Введение

В 1997 г. в США был зарегистрирован первый генно-инженерный противоопухолевый препарат (ГИПП) ритуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело, содержащее вариабельный мышиный и постоянный человеческий регион, специфически связанное с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, которые опосредуют лизис В-клеток. В настоящее время аналогичные препараты получили широкое распространение в клинической практике, что существенно увеличило стоимость лечения, в связи с чем для большинства пациентов применение этих препаратов весьма ограничено как во всем мире, так и на территории России. Для снижения стоимости ГИПП инновационный препарат заменяют на его биоаналог — биосимиляр.

## Одна из основных задач лекарственной терапии злокачественных новообразований

В Европе стоимость инновационных противоопухолевых препаратов, большинство из которых в настоящее время это биотехнологические, а не химиосинтетические агенты, в конце 2010-х годов составляла 6–9 тыс. евро на пациента в месяц и продолжает расти [1]. В 2005–2014 гг. с учетом повышения уровня онкологической заболеваемости внедрение ГИПП привело к увеличению затрат на производство препаратов для лечения злокачественных новообразований (ЗНО) более чем в 2 раза — с 8 до 19,1 млрд евро [1].

В США средняя стоимость добавленного года жизни больных со ЗНО с 1995 до 2015 г. увеличилась в 4 раза — с 50 до 200 тыс. долларов США [2–4].

В разных странах доступность ГИПП широко варьирует. Так, в США, Великобритании и Германии в начале 2018 г. применялись более 40 из 55 новых препаратов, выведенных на мировой фармацевтический рынок в 2012–2017 гг., тогда как в большинстве развивающихся стран этот показатель был ниже 20 % [5]. Высокая стоимость лечения, а также численность населения, большая доля пациентов с метастатической болезнью и показатели заболеваемости приводят к низкой доступности инновационных ГИПП во многих странах, в том числе в России [5].

Но даже в странах с большей доступностью ГИПП страховые компании не могут полностью компенсировать затраты на лечение, пациентам самим приходится нести значительные расходы [6, 7].

Поэтому обеспечение доступности современных противоопухолевых препаратов — основная задача национальных систем здравоохранения [8]. Одним из методов ее решения является широкое внедрение воспроизведенных препаратов — биоаналогов.

Биоаналоговый лекарственный препарат (биоаналог, биосимиляр, биоподобный препарат) — биологический препарат, схожий по параметрам безопасности, качества и эффективности с оригинальным биологическим лекарственным средством в эквивалентной лекарственной форме.

## Уменьшение стоимости лечения

Стоимость биоаналогов противоопухолевых препаратов в Европе составляет 60–90 % от стоимости оригиналов [9]. Это различие, составляющее в среднем около 30 %, достигается в основном за счет того, что благодаря меньшему объему научных и клинических исследований (КИ) себестоимость создания биоаналогов оказывается заметно ниже, чем разработка оригинальных лекарств.

Разработка биоаналогов является самым быстроразвивающимся сегментом фармацевтической индустрии в направлении онкологии с начала текущего столетия. Интересно, что первыми биосимилярами в этой области стали препараты не из группы противоопухолевых агентов, а для коррекции побочных эффектов химиотерапии — аналоги эпоэтина альфа и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. И только после этого началась разработка биосимиляров моноклональных антител [9].

По данным IQVIA, с 2015 по 2020 г. мировой рынок биоаналогов увеличивался в среднем на 78 % в год, достигнув к 2020 г. объема около 17,9 млрд долларов США [10]. К 2030 г. аналитики IQVIA прогнозируют увеличение рынка до 75 млрд долларов США: кратный рост обеспечит истечение срока патентов на блокбастеры из числа моноклональных антител и других сложных молекул. По оценкам McKinsey, в ближайшие годы закончится патентная защита у биопрепаратов,

годовые продажи которых достигают 60 млрд долларов США [10].

Кроме того, по данным IQVIA, государственная политика в ряде стран стимулирует применение и тем самым производство биоаналогов [11]. Например, в Испании и Польше цены на биоаналоги, согласно нормативным документам, должны быть ниже как минимум на 25 и 40 % соответственно, чем на оригинальные препараты. В Норвегии большинство контрактов на противоопухолевые агенты подразумевает использование именно биоаналогов [10].

### Применение биоаналогов в России

Соответствуя государственной политике и мировым трендам, в 2014 г. российская фармацевтическая компания АО «БИОКАД» зарегистрировала первый в стране биоаналог на основе моноклональных антител — ритуксимаб под торговым наименованием Ацеллбия. В то же время помимо обеспечения российской аудитории доступными биоаналогами компания создает и инновационные лекарства. Продуктовый портфель компании на сегодня состоит из 64 лекарственных препаратов, из которых 11 — оригинальные, а 23 — биологические. В настоящее время примерно 40 продуктов находятся на разных стадиях разработки [11].

Кроме Ацеллбии в России зарегистрировано несколько других биоаналогов, разработанных компанией АО «БИОКАД», — Авегра (бевацизумаб), Гертикад (трастузумаб), Дарбэстим (дарбэпоэтин альфа), Лейкостим (филграстим). Наконец, 2 декабря 2022 г. компания зарегистрировала последний из лекарственных агентов этой линейки — биоаналог иммуноонкологического препарата пембролизумаб Пемброриа® [10].

Благодаря таким компаниям, как АО «БИОКАД», по состоянию на ноябрь 2022 г. Россия оказалась одним из мировых лидеров по количеству зарегистрированных биосимиляров [12]. Так, примерно из 600 подобных лекарств, производимых в мире, в Евросоюзе создавалось 86 биосимиляров, а в России — около 80 (рис. 1). Следующими в этом рейтинге оказались Малайзия (68 биоаналогов), Бразилия (53), США (50) [12].

В связи с введенными в 2022 г. международными санкциями, которые поставили под угрозу обеспечение россиян с онкологическим заболеванием высокотехнологичными препаратами, для нашей страны очень важно не только сохранить лидирующие позиции в этом рейтинге, но и увеличить выпуск как биосимиляров, так и оригинальных импортозамещающих противоопухолевых лекарств.

### Экономическая эффективность биосимиляров

В обеспечении онкологического больного лекарственными средствами можно выделить ряд проблем, обусловленных высокой стоимостью современных препаратов. Такие проблемы эффективно решаются с помощью внедрения в клиническую практику биоаналогов (рис. 2).

В целом опыт развитых стран доказал, что использование инновационных воспроизведенных препаратов, в том числе биосимиляров, позволяет экономить значительные средства и предоставлять адекватное лечение большему числу онкологических пациентов.

Например, в США назначение пациентам воспроизведенных препаратов позволило в течение только 5 лет (с 2012 до 2017 г.) сэкономить 5 млрд долларов [12], а в период 2017–2026 гг. ожидается экономия до 24 млрд долларов [13, 14].

- A. Канада / Canada
- B. США / USA
- C. Бразилия / Brazil
- D. Аргентина / Argentina
- E. Европейский Союз / European Union
- F. Швейцария / Switzerland
- G. Сербия / Serbia
- H. Монтенегро / Montenegro
- I. Иордания / Jordan
- J. Южная Африка / South Africa
- K. Япония / Japan
- L. Южная Корея / South Korea
- M. Малайзия / Malaysia
- N. Тайвань / Taiwan
- O. Австралия / Australia
- P. Сингапур / Singapore
- Q. Россия / Russia

Число одобрений биосимиляров /  
Number of biosimilar approvals



Рис. 1. Число биосимиляров, которые зарегистрированы и выпускаются в разных странах мира  
Fig. 1. Number of biosimilars registered and manufactured in various countries of the world

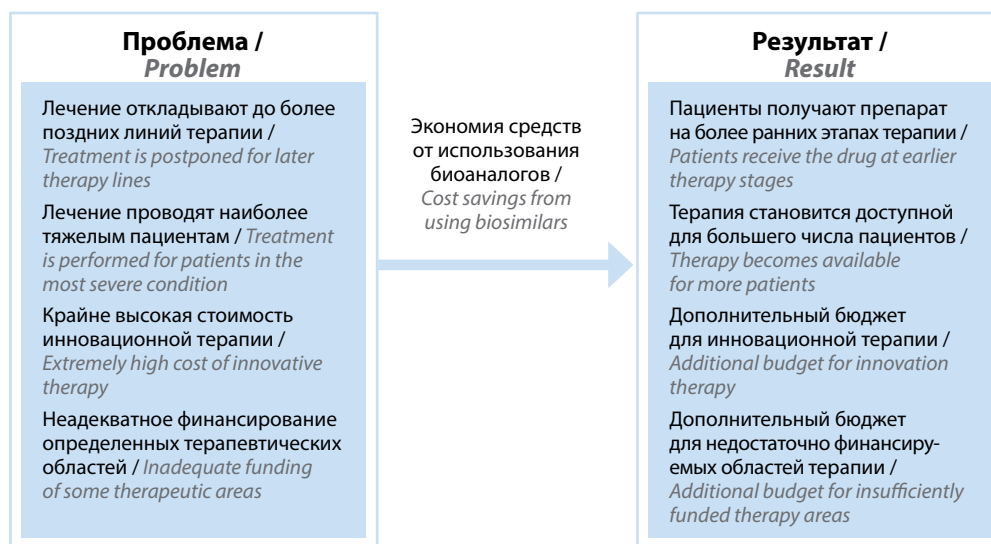


Рис. 2. Проблемы здравоохранения, решаемые путем внедрения биоаналогов  
Fig. 2. Healthcare problems solved by use of biosimilars

### Международный подход к исследованию биоаналогов

Абсолютно очевидно, что более низкая цена воспроизведенного препарата обеспечит снижение стоимости лечения только при аналогичных соответствующим оригинальным ГИПП эффективности и безопасности.

Если биосимиляр окажется малоэффективным или небезопасным, потребуется дополнить терапию методами, восполняющими дефицит эффективности и корректирующими побочные эффекты биоаналога. При этом стоимость лечения биосимиляром может значительно превысить стоимость терапии оригиналом.

Однако главный риск применения некачественного биоаналога заключается в том, что в результате может пострадать здоровье пациента.

Для того чтобы избежать расхождения биосимиляра и препарата-оригинала по эффективности и безопасности, контролирующие органы как международного уровня (Всемирная организация здравоохранения, Европейское агентство по лекарственным средствам), так и разных стран (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Минздрав России и другие аналогичные ведомства) с середины 2000-х годов в Америке и Европе, а с начала прошлого десятилетия и в России начали разрабатывать и продолжают совершенствовать руководства, описывающие этапы создания биоаналога и необходимый объем доказательной базы.

Международный подход к исследованию биоаналогов по сравнению с оригинальными молекулами предусматривает следующие этапы:

- детальное сравнительное исследование физико-химических и биологических свойств;

- сравнительные доклинические исследования на релевантных животных;
- сравнительное исследование эффективности и безопасности в КИ I и III фаз.

### Физико-химические и биологические свойства

Для разработки биоаналога необходимо прежде всего создать клеточную культуру, способную производить требуемый белок с уже известными для препарата-оригинала особенностями.

Технология создания клеточной культуры-продукта практически не отличается от метода разработки подобной культуры оригинала, кроме того что при производстве биоаналога технолог не надо выбирать среди множества кандидатов, поскольку уже известно, какую фармсубстанцию надо получить.

Как только стабильная клеточная линия создана, начинаются физико-химические испытания — сравнительные исследования качества биоаналога. Их цель — обнаружить даже минимальные различия между ним и оригиналом. Разработчик должен доказать, что биоаналог достоверно не отличается от оригинала по структуре, эквивалентному профилю гликозилирования (составу углеводных остатков в молекуле белка), показателям гомогенности и чистоте в отношении различных примесей.

### Доклинические исследования

После того как будет доказано отсутствие различий в качестве и функциональных характеристиках оригинала и биоаналога, проводят сравнительные доклинические исследования обоих препаратов на животных. Отличие этого этапа — сравнительно небольшой объем работ, поскольку эксперты убеждены, что эквива-

лентность оригинальному препарату, доказанная *in vitro*, обладает большей специфичностью, чем результаты, полученные на животных.

### Клинические исследования I и III фаз

Клинические исследования I и III фаз являются ключевым завершением разработки биоаналога.

Когда речь идет об оригинальном препарате, исследователи должны доказать его удовлетворительную переносимость (I фаза КИ), выявить неизвестные ранее особенности фармакокинетики, подобрать оптимальную дозу и режим применения (II фаза КИ), доказать превосходство в лечении определенного заболевания оригинального препарата над существующей стандартной терапией или при ее отсутствии — над плацебо (III фаза КИ).

К моменту инициации КИ биоаналога уже накоплена большая часть доказательной базы по его сходству с оригиналом, в связи с чем исследования биоподобного препарата направлены лишь на доказательство его терапевтической эквивалентности оригинальному средству и допустимой переносимости. Для биоаналогов не требуются КИ II фазы по подбору дозы, поскольку эти данные уже известны для оригинала.

Таким образом, главным отличием КИ биоаналога и оригинального препарата, согласно нормативным документам во всем мире, включая Евросоюз, США и Россию, является необходимость проведения исследования только I и III фаз для биосимиляра, а для оригинального препарата — I, II и III.

Важная отличительная особенность сравнительного исследования эффективности биоаналога от КИ III фазы изучения оригинала ГИПП состоит в том, что целью такой работы является не доказательство эффективности и других преимуществ биоаналога по отношению к плацебо или стандартной терапии, а доказательство отсутствия различий в эффективности при сравнении с оригинальным препаратом.

Отдельная проблема в клинической разработке биоаналогов — это доказательство отсутствия различий иммуногенности и безопасности с оригинальным препаратом. Оба параметра должны изучаться не только в рамках регистрационных исследований, но и на этапе пострегистрационного обращения.

### Биосимиляр трастузумаба и оригинал: есть ли разница в эффективности?

Трастузумаб в комбинации с химиопрепаратами способствует значительному увеличению частоты объективного ответа (ЧОО), ВБП и ОВ больных HER2+ раком молочной железы [15–17].

В 2016 г. были опубликованы данные КИ III фазы, в котором сравнивали результаты 24-недельной терапии комбинацией таксана с биосимиляром, синтезированным в Италии, трастузумаба (MYL-1401O, Mylan)

или оригинальным трастузумабом у 500 женщин с HER2+ раком молочной железы [18]. Основным критерием эффективности была ЧОО на 24-й неделе лечения. Также оценивали время до прогрессирования заболевания, ВБП и ОВ на 48-й неделе, а также профиль безопасности терапии. ЧОО в группе больных, получавших биосимиляр, составила 69,6 %, тогда как в группе трастузумаба — 64,0 % (различие недостоверно). Статистически значимой разницы на 48-й неделе терапии между группами больных, получавших биосимиляр и оригинальный трастузумаб, не выявлено как по показателям ВБП, ОВ, так и по профилю безопасности. ВБП в обеих группах составила 44,3 и 44,7 %, ОВ — 89,1 и 85,1 % соответственно.

У 239 (98,6 %) пациенток, получавших биосимиляр, и у 233 (94,7 %) пациенток группы трастузумаба развилось как минимум 1 НЯ. Частота случаев нейтропении, диареи и других НЯ различалась недостоверно.

Исследователи пришли к выводу, что у больных HER2+ раком молочной железы, получавших биосимиляр трастузумаба или оригинальный препарат, показатели эффективности и безопасности достоверно не различались [18].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в КИ I и III фаз биосимиляров, произведенных в Казахстане (Трастузумаб®, ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс») [19] и России (Гертикад® (трастузумаб) 440 мг, АО «БИОКАД»). Исследуемые биоаналоги достоверно не отличались от оригинального препарата ни по основным показателям выживаемости, ни по количеству зарегистрированных НЯ.

### Исследование препарата Пемброриа®

По итогам обсуждения результатов КИ I фазы BCD-201-1, проведенного в 2021–2022 гг. компанией АО «БИОКАД» по оценке сравнительной эффективности и безопасности противоопухолевого препарата Пемброриа® и соответствующего ему оригинального препарата, подписана резолюция Федерального экспертного совета 12 января 2023 г.

Клиническое исследование было посвящено изучению фармакокинетики, безопасности и эффективности биоаналога пембролизумаба — препарата BCD-201 (Пемброриа® (пембролизумаб), концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 25 мг/мл, АО «БИОКАД») в сравнении с препаратом-оригиналом Китруда® [20].

Двойное слепое сравнительное рандомизированное КИ I фазы BCD-201-1 завершилось в конце 2022 г. В него был включен 131 пациент с нерезектабельными, метастатическими или рецидивирующими ЗНО — немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (PD-L1+ 50 %) или меланомой.

В течение 24 нед в монорежиме больные получали BCD-201 или препарат Китруда® по 200 мг внутривен-

но 1 раз каждые 3 нед. После этого пациенты на усмотрение исследователя могли продолжить терапию пембролизумабом до 2 лет.

Первичная конечная цель исследования: фармакокинетика препарата BCD-201 — площадь под кривой в интервале 0–504 ч ( $AUC(0-504)$ ). Эквивалентность фармакокинетики сравниваемых препаратов может быть доказана посредством определения доверительных интервалов для отношения средних геометрических для сравниваемых параметров  $AUC(0-504)$ , что соответствует требованиям российских и международных руководств.

Вторичные конечные цели: занятость рецепторов PD-1 на клетках крови, ЧОО, ВБП и ряд других показателей в рамках пилотной оценки эффективности по критериям RECIST v.1.1 (популяция ИТТ).

По результатам исследования авторы сделали следующие выводы:

- на основании анализа фармакокинетики препаратов BCD-201 и оригинального пембролизумаба доказана их эквивалентность по параметру  $AUC(0-504)$ ;
- результаты оценки фармакодинамики сравниваемых препаратов показали, что после применения препаратов BCD-201 и Китруда® уровни насыщенности рецепторов PD-1 на различных популяциях лимфоцитов сопоставимы;
- оба препарата обладают низкой иммуногенностью. Не зарегистрировано ни одного случая возникновения связывающих антител к препаратам BCD-201 и Китруда®;
- профиль безопасности сравниваемых препаратов сопоставим.

В ходе этого исследования выполнили только пилотную оценку эффективности по критериям RECIST v.1.1. Поэтому данные по безопасности не были включены в основные выводы работы.

При дальнейшем наблюдении оказалось, что в группах пациентов как с НМРЛ, так и с меланомой не выявлены достоверные различия по любому из следующих оцененных показателей эффективности сравниваемых препаратов:

- полному ответу;
- частичному ответу;
- стабилизации;
- прогрессированию заболевания;
- частоте достижения контроля над заболеванием;
- ЧОО (полный и частичный ответ).

Согласно данным по частоте серьезных НЯ, развившихся на фоне применения обоих препаратов, ни по одному из оцененных показателей не выявлены достоверные различия.

При этом всего 4 (6,1 %) из 131 пациента потребовалась отмена препаратов BCD-201 и Китруда® по причине НЯ, что является достаточно безопасным вариантом лечения в сравнении с терапией другими современными ГИПП (табл. 1) [21].

В табл. 2 представлены данные о частоте и характере иммуноопосредованных НЯ, развившихся в результате лечения обоими препаратами.

Основные выводы авторов исследования [21]:

- Продемонстрированы сопоставимые характеристики безопасности биоаналога пембролизумаба Пемброриа® и референтного препарата Китруда®.
- Доля пациентов с иммуноопосредованными НЯ любой степени тяжести в КИ BCD-201-1 составила примерно 21 % в обеих группах, большинство явлений были I–II степеней тяжести.
- Наиболее частыми иммуноопосредованными НЯ в обеих группах были эндокринные нарушения (гипотиреоз и гипертиреоз).

Полученные результаты КИ BCD-201-1 согласуются с опубликованными данными по иммуноопосредованным НЯ при применении референтного пре-

**Таблица 1.** Безопасность в исследовании I фазы BCD-201-1

Table 1. Safety in the BCD-201-1 phase I trial

| Нежелательное явление<br>Adverse event                                    | Группа 1 (n = 66), n (%)<br>Group 1 (n = 66), n (%) | Группа 2 (n = 65), n (%)<br>Group 2 (n = 65), n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Все нежелательные явления<br>All adverse events                           | 49 (74,2)                                           | 51 (78,5)                                           |
| III степени тяжести и более<br>Grade III and higher                       | 9 (13,6)                                            | 15 (23,1)                                           |
| Связанные с исследуемой терапией<br>Associated with the studied therapy   | 31 (47,0)                                           | 32 (49,2)                                           |
| Иммуноопосредованные любой степени тяжести<br>Immune-related of any grade | 14 (21,2)                                           | 14 (21,5)                                           |
| Потребовавшие отмены терапии<br>Requiring therapy cancellation            | 2 (3,0)                                             | 2 (3,1)                                             |

Таблица 2. Иммуноопосредованные нежелательные явления в исследовании I фазы BCD-201-1

Table 2. Immune-related adverse events in phase I BCD-201-1 trial

| Иммуноопосредованное нежелательное явление<br>Immune-related adverse event              | Группа 1 (n = 66), n (%)<br>Group 1 (n = 66), n (%) | Группа 2 (n = 65), n (%)<br>Group 2 (n = 65), n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Гипотиреоз<br>Hypothyroidism                                                            | 4 (6,1)                                             | 4 (6,2)                                             |
| Гипертиреоз<br>Hyperthyroidism                                                          | 2 (3,0)                                             | 4 (6,2)                                             |
| Тиреоидит<br>Thyroiditis                                                                | 2 (3,0)                                             | 0                                                   |
| Снижение уровня тиреотропного гормона в крови<br>Decreased thyrotropin level in blood   | 0                                                   | 3 (4,6)                                             |
| Повышение уровня аланинаминотрансферазы<br>Increased alanine aminotransferase level     | 1 (1,5)                                             | 0                                                   |
| Повышение уровня аспартатаминотрансферазы<br>Increased aspartate aminotransferase level | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Повышение уровня трансаминаз<br>Increased transaminases level                           | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Сыпь<br>Rash                                                                            | 3 (4,5)                                             | 1 (1,5)                                             |
| Витилиго<br>Vitiligo                                                                    | 1 (1,5)                                             | 0                                                   |
| Зуд<br>Itch                                                                             | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Крапивница<br>Urticaria                                                                 | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Сухая кожа<br>Dry skin                                                                  | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Иммуноопосредованный гепатит<br>Immune-related hepatitis                                | 2 (3,0)                                             | 0                                                   |
| Аутоиммунный гепатит<br>Autoimmune hepatitis                                            | 1 (1,5)                                             | 0                                                   |
| Диарея<br>Diarrhea                                                                      | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Иммуноопосредованный энтероколит<br>Immune-related enterocolitis                        | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Анемия<br>Anemia                                                                        | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Лейкопения<br>Leukopenia                                                                | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Лимфопения<br>Lymphopenia                                                               | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |
| Иммуноопосредованное легочное заболевание<br>Immune-related pulmonary disease           | 1 (1,5)                                             | 0                                                   |
| Неинфекционный конъюнктивит<br>Noninfectious conjunctivitis                             | 0                                                   | 1 (1,5)                                             |

Таблица 3. Сравнение дизайнов 2 клинических исследований препарата Пемброриа®  
Table 3. Comparison of 2 trial designs for Pembrolorria® drug

| Исследование BCD-201-1 (I фаза)<br>BCD-201-1 trial (phase I)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Исследование BCD-201-2 (III фаза)<br>BCD-201-2 trial (phase III)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Дизайн: двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование фармакокинетики, безопасности, фармакодинамики и иммуногенности препарата в сравнении с препаратом Китруда®</li> <li><math>n = 131</math></li> <li>Первичная конечная точка: AUC(0–504)</li> <li>Вторичные конечные точки: занятость рецепторов PD-1 на клетках крови, частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования по критериям RECIST 1.1 и др.</li> <li>Популяция: пациенты с нерезектабельным метастатическим или рецидивирующим заболеванием — немелкоклеточным раком легкого (PD-L1 50 %) или меланомой</li> <li>Design: randomized double-blind comparative study of pharmacokinetics, safety, pharmacodynamics, and immunogenicity in comparison with Keytruda®</li> <li><math>n = 131</math></li> <li>Primary endpoint: AUC(0–504)</li> <li>Secondary endpoints: PD-1 receptor occupancy on blood cells, objective response rate, progression-free survival per RECIST 1.1 criteria et al.</li> <li>Population: patients with nonresectable metastatic or recurrent disease — non-small cell lung cancer (PD-L1 50 %) or melanoma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Дизайн: двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование <b>эффективности</b>, безопасности, фармакокинетики и иммуногенности препарата BCD-201 в сравнении с препаратом Китруда®</li> <li><b><math>n = 366</math></b></li> <li>Первичная конечная точка: <b>частота объективного ответа по критериям RECIST 1.1</b></li> <li>Популяция: <b>пациенты с нерезектабельной, метастатической меланомой кожи с измеримым заболеванием, включая данные пациентов I фазы, соответствующих критериям отбора для III фазы</b></li> <li>Design: randomized double-blind comparative study of <b>effectiveness</b>, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of BCD-201 drug in comparison with Keytruda®</li> <li><b><math>n = 366</math></b></li> <li>Primary endpoint: <b>objective response rate per RECIST 1.1 criteria</b></li> <li>Population: <b>patients with nonresectable metastatic cutaneous melanoma with measurable disease including phase I patients satisfying phase III inclusion criteria</b></li> </ul> |

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены отличия клинического исследования III фазы. Процедура терапии клинических исследований BCD-201-1 и BCD-201-2 идентична: BCD-201 или Китруда® по 200 мг внутривенно каждые 3 нед, 24 нед (монотерапия). AUC(0–504) — площадь под кривой в интервале 0–504 ч.

**Note.** Differences of phase III clinical trial are shown in bold. Therapy procedures in the BCD-201-1 and BCD-201-2 trials are identical: BCD-201 or Keytruda® 200 mg intravenously every 3 weeks, 24 weeks (monotherapy). AUC(0–504) — area under the curve in the interval 0–504 hours.

парата (результаты КИ KEYNOTE-006, KEYNOTE-001, KEYNOTE-002).

Информация о соответствии профиля безопасности при длительном применении биоаналога пембролизумаба будет получена в продолжающихся КИ.

Для препарата Пемброриа® 2 декабря 2022 г. было получено государственное регистрационное удостоверение (ЛП-008684, 02.12.2022).

Фаза III исследования BCD-201-2 завершится в 2024 г. В табл. 3 показаны основные отличия в дизайне исследований I и III фазы.

В настоящее время компания АО «БИОКАД» проводит пострегистрационное исследование PERFECTION — многоцентровое постмаркетинговое проспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности препарата Пемброриа® у пациентов с распространенными формами ЗНО различных локализаций в реальной клинической практике.

Основные цели исследования — расширение доказательной базы и получение дополнительных данных по эффективности и безопасности препарата Пемброриа® в рутинной клинической практике у пациентов с распространенными ЗНО различных локализаций.

Препарат будет использоваться в строгом соответствии с действующей инструкцией по медицинскому

применению лекарственного агента, по соответствующим медицинским показаниям, а также согласно действующим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей, утвержденных Минздравом России.

В исследовании PERFECTION планируется сравнительная оценка эффективности препарата Пемброриа® у пациентов со следующими ЗНО:

- метастатическим НМРЛ;
- метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи;
- местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком;
- распространенным почечно-клеточным раком;
- метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки;
- распространенным раком эндометрия.

Выбор именно данных онкологических нозологий был обусловлен:

- высокими показателями заболеваемости и смертности;
- доказанной эффективностью пембролизумаба в лечении этих опухолей на распространенной стадии;
- возможностью обеспечить высокие темпы набора пациентов в исследование.

Первичные конечные цели исследования: ЧОО по данным оценки в течение 6 мес после лечения. Вторичные цели: 12- и 24-месячная ВБП, ОВ, продолжительность ответа на лечение.

Безопасность будет оценена по частоте и характеру общих НЯ, иммуноопосредованных НЯ, в том числе III степени и выше, а также по частоте отмены исследуемого препарата из-за развития серьезной токсичности.

Набор пациентов в исследование PERFECTION будет продолжаться 2 года или до набора 1500 участников (что наступит раньше).

Главные критерии включения (в дополнение к подписанию больным информированного согласия на участие в исследовании):

- возраст старше 18 лет;
- на момент включения в исследование пациенту уже должна быть начата терапия препаратом Пемброриа® и выполнено не менее 1 и не более 2 введений;
- данный курс должен быть первым, ранее пациент не должен был получать анти-PD-L-препараты;
- отсутствие показаний или наличие противопоказаний к хирургическому или лучевому лечению;
- статус функционального состояния по шкале ECOG на момент отбора в исследование от 0 до 1;
- ожидаемая продолжительность жизни участников исследования более 3 мес.

Период наблюдения — 2 года после включения последнего пациента. Промежуточные анализы будут выполняться через 6 и 18 мес после начала исследования.

Препарат Пемброриа® будет вводиться по 200 мг 1 раз в 3 нед или по 400 мг 1 раз в 6 нед в комбинации с химиотерапией или без нее. Прием препарата будет прекращен по причине (которая наступит раньше):

- прогрессирования заболевания;
- регистрации неприемлемой токсичности;
- смерти больного;
- утраты клинической пользы, по мнению исследователя.

Общая продолжительность исследования PERFECTION — 4 года, завершение планируется в 2027 г. После получения итоговых результатов будет проведено сравнение показателей эффективности препарата Пемброриа® с «историческим контролем» (эффективность оригинального пембролизумаба):

- для пациентов с НМРЛ будет проведено сравнение с результатами КИ KEYNOTE-189, KEYNOTE-407;
- для пациентов с уротелиальным раком — с результатами KEYNOTE-045;
- для пациентов с почечно-клеточным раком — с результатами KEYNOTE-426;
- для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи — с результатами KEYNOTE-048;

- для пациенток с раком шейки матки — с результатами KEYNOTE-826;
- для пациенток с раком эндометрия — с результатами KEYNOTE-189, KEYNOTE-407.

В рамках недавнего Российского онкологического конгресса (2023) первые промежуточные результаты исследования PERFECTION представил М.Ю. Федянин, д.м.н., профессор, руководитель службы химиотерапевтического лечения Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка», старший научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой онкологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

К моменту выполнения первой промежуточной оценки результатов в октябре 2023 г. в исследование PERFECTION было включено 85 научных центров и 236 пациентов. Особенностью дизайна этого исследования является то, что оно мультикогортное. Это дает возможность наблюдать, в какой степени эффективен и безопасен препарат в каждой небольшой когорте больных за относительно небольшой промежуток времени.

Эффективность лечения в исследовании PERFECTION оценивается по ЧОО. Этот показатель в проведенных ранее исследованиях оценки эффективности оригинального пембролизумаба (табл. 4) был сопоставим с таковым у пациентов со ЗНО различных локализаций, получавших препарат Пемброриа® в исследовании PERFECTION. Так, например, по данным KEYNOTE-189, у больных неплоскоклеточным НМРЛ отмечается значимое различие между ЧОО: 18 % в контрольной группе и 47,6 % при лечении оригинальным пембролизумабом с химиотерапией. Для каждой нозологии в исследовании PERFECTION специалистами проводились аналогичные сравнения (табл. 5).

Были представлены первые детальные данные по использованию отечественного препарата пембролизумаб с акситинибом или ленватинибом у пациентов с раком почки. Оценка ответа проводилась с марта по июнь 2023 г. у 27 больных с гистологически и/или цитологически подтвержденным распространенным почечно-клеточным раком. Объективный ответ был зарегистрирован у 16 (59 %) пациентов, соответственно, нулевая гипотеза отклонена, а значит, режим доказал соответствие оригинальной схеме. Всего НЯ зарегистрированы у 7 (7 %) из 101 пациента, НЯ III–IV степеней тяжести — у 3 (3 %), НЯ, связанные с препаратом, — у 4 (4 %). Это свидетельствует о том, что препарат Пемброриа® хорошо переносим в том числе в комбинации с тирозинкиназным ингибитором — акситинибом или ленватинибом.

Также были представлены первые результаты эффективности применения пембролизумаба с ленватинибом при раке эндометрия (без признаков микросателлитной нестабильности/дефект в системе MMR

Таблица 4. Установленные граничные значения  $p_0$  и  $p_1$  по нозологическим подгруппам

Table 4. Determined cutoff values  $p_0$  and  $p_1$  for nosological subgroups

| Нозологическая подгруппа<br>Nosological subgroup                                          | Код исследования<br>Trial ID | Частота объективного<br>ответа на терапию,<br>по данным литературы<br>(95 % доверительный<br>интервал), %<br>Objective response rate<br>of therapy, per literature data<br>(95 % confidence interval), % | Частота объективного<br>ответа в контрольной<br>группе для определения<br>$p_0$ и $p_1$ , %<br>Objective response rate<br>in the control group<br>for $p_0$ and $p_1$<br>determination, % | Установленные<br>граничные<br>значения, %<br>Determined cutoff<br>values, % |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                                           |                              |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                           | $p_0$                                                                       | $p_1$ |
| Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого<br>Non-squamous non-small cell lung cancer | KEYNOTE-189                  | 47,6 (42,6–52,5)                                                                                                                                                                                         | 18,9                                                                                                                                                                                      | 18                                                                          | 42    |
| Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого<br>Squamous non-small cell lung cancer       | KEYNOTE-407                  | 62,6 (56,6–68,3)                                                                                                                                                                                         | 38,4                                                                                                                                                                                      | 35                                                                          | 57    |
| Плоскоклеточный рак головы и шеи<br>Squamous cell carcinoma of the head and neck          | KEYNOTE-048                  | 29,3 (21,2–38,5)                                                                                                                                                                                         | Нет данных<br>No data                                                                                                                                                                     | 12                                                                          | 25    |
| Уротелиальный рак<br>Urothelial carcinoma                                                 | KEYNOTE-045                  | 21,1 (16,4–26,5)                                                                                                                                                                                         | 11                                                                                                                                                                                        | 8                                                                           | 20    |
| Почечно-клеточный рак<br>Renal cell carcinoma                                             | KEYNOTE-426                  | 59,3 (54,5–63,9)                                                                                                                                                                                         | 35,7                                                                                                                                                                                      | 35                                                                          | 55    |
| Рак шейки матки<br>Cervical cancer                                                        | KEYNOTE-826                  | 68,1 (26,0–74,0)                                                                                                                                                                                         | Нет данных<br>No data                                                                                                                                                                     | 30                                                                          | 50    |
| Рак эндометрия неMSI-H/dMMR<br>Non-MSI-H/dMMR endometrial cancer                          | KEYNOTE-775                  | 30,3 (25,5–35,5)                                                                                                                                                                                         | 15,1                                                                                                                                                                                      | 13                                                                          | 27    |
| Рак эндометрия MSI-H/dMMR<br>MSI-H/dMMR endometrial cancer                                | KEYNOTE-158                  | 57,1 (42,2–71,2)                                                                                                                                                                                         | 15,1                                                                                                                                                                                      | 15                                                                          | 45    |

**Примечание.** Здесь и в табл. 5: неMSI-H/dMMR – без признаков микросателлитной нестабильности/дефект в системе MMR (mismatch repair system); MSI-H/dMMR – с признаками микросателлитной нестабильности/дефект в системе MMR (mismatch repair system).

**Note.** Here and in table 5: non-MSI-H/dMMR – non-microsatellite instability high/mismatch repair deficiency; MSI-H/dMMR – microsatellite instability high/mismatch repair deficiency.

Таблица 5. Результаты определения размера выборки для проведения предварительной оценки эффективности по методу Флеминга в различных нозологических подгруппах

Table 5. Results of population size determination for preliminary effectiveness evaluation using Fleming's method in various nosological subgroups

| Нозологическая подгруппа<br>Nosological subgroup                                          | Граничные значения<br>Cutoff values |       | Фактическая мощность<br>Actual power | Фактическая альфа<br>Actual alpha | Кумулятивный размер выборки<br>Cumulative population size | Часть оценки<br>Estimation part | Размер выборки для части<br>Size for the part | Условия для нулевой гипотезы<br>Null hypothesis condition |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                           | $p_0$                               | $p_1$ |                                      |                                   |                                                           |                                 |                                               | Принятие<br>( $R < Ag$ )<br>Acceptance<br>( $R < Ag$ )    | Отклонение<br>( $R \geq Ag$ )<br>Rejection<br>( $R \geq Ag$ ) |
| Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого<br>Non-squamous non-small cell lung cancer | 0,18                                | 0,42  | 0,95                                 | 0,044                             | 40                                                        | g1                              | 20                                            | 3                                                         | 9                                                             |
|                                                                                           |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 20                                            | 11                                                        | 12                                                            |

| Нозологическая подгруппа<br>Nosological subgroup                                    | Граничные значения<br>Cutoff values |       | Фактическая мощность<br>Actual power | Фактическая альфа<br>Actual alpha | Кумулятивный размер выборки<br>Cumulative population size | Часть оценки<br>Estimation part | Размер выборки для части<br>Size for the part | Условия для нулевой гипотезы<br>Null hypothesis condition |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | $P_0$                               | $P_1$ |                                      |                                   |                                                           |                                 |                                               | Принятие<br>( $R < Ag$ )<br>Acceptance<br>( $R < Ag$ )    | Отклонение<br>( $R \geq Ag$ )<br>Rejection<br>( $R \geq Ag$ ) |
| Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого<br>Squamous non-small cell lung cancer | 0,35                                | 0,47  | 0,91                                 | 0,050                             | 46                                                        | g1                              | 23                                            | 8                                                         | 14                                                            |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 23                                            | 21                                                        | 22                                                            |
| Плоскоклеточный рак головы и шеи<br>Squamous cell carcinoma of the head and neck    | 0,12                                | 0,25  | 0,90                                 | 0,048                             | 78                                                        | g1                              | 39                                            | 4                                                         | 10                                                            |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 39                                            | 14                                                        | 15                                                            |
| Уротелиальный рак<br>Urothelial carcinoma                                           | 0,08                                | 0,20  | 0,90                                 | 0,047                             | 69                                                        | g1                              | 35                                            | 2                                                         | 8                                                             |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 34                                            | 9                                                         | 10                                                            |
| Почечно-клеточный рак<br>Renal cell carcinoma                                       | 0,35                                | 0,55  | 0,90                                 | 0,047                             | 53                                                        | g1                              | 27                                            | 9                                                         | 16                                                            |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 26                                            | 24                                                        | 25                                                            |
| Рак шейки матки<br>Cervical cancer                                                  | 0,30                                | 0,50  | 0,91                                 | 0,049                             | 53                                                        | g1                              | 27                                            | 8                                                         | 15                                                            |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 26                                            | 21                                                        | 22                                                            |
| Рак эндометрия неMSI-H/dMMR<br>Non-MSI-H/dMMR endometrial cancer                    | 0,13                                | 0,27  | 0,91                                 | 0,047                             | 72                                                        | g1                              | 36                                            | 4                                                         | 10                                                            |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 36                                            | 14                                                        | 15                                                            |
| Рак эндометрия MSI-H/dMMR<br>MSI-H/dMMR endometrial cancer                          | 0,15                                | 0,45  | 0,95                                 | 0,034                             | 26                                                        | g1                              | 13                                            | 1                                                         | 6                                                             |
|                                                                                     |                                     |       |                                      |                                   |                                                           | g2                              | 13                                            | 7                                                         | 8                                                             |

(mismatch repair system)). С февраля по июнь 2023 г. в исследование были включены 7 пациенток, из них у 5 зарегистрирован объективный ответ на терапию препаратом Пемброриа®, который применялся во 2-й линии лечения. Таким образом, в этой когорте испытуемых также есть вероятность подтверждения эффективности терапии препаратом Пемброриа®. Для этого необходимо будет оценить ответ еще у 36 пациенток с целевым достижением объективного ответа у 15 из 72 пациенток. Общие НЯ развились у 3 (21 %) из 14 пациенток, НЯ III–IV степеней тяжести не зафиксированы, НЯ, связанные с препаратом, отмечены у 1 (7 %) больной.

Таким образом, биоаналог пембролизумаба Пемброриа® показывает схожие с оригинальной молекулой результаты эффективности и переносимости.

## Заключение

Производство высококачественных биоаналогов и внедрение их в клиническую практику — возможность обеспечения большего числа нуждающихся пациентов современными эффективными и безопасными препаратами, а также повышения уровня эффективности действующей в стране системы здравоохранения.

Необходимость в комплексном научном подходе при разработке биоаналогов создает для биотехнологической компании постоянную потребность в развитии. Как следствие, это открывает возможность для компании пройти путь от разработки качественного биоаналога к созданию оригинальных препаратов, а значит, дает надежду врачам и пациентам на появление новых, еще более эффективных и безопасных средств борьбы со ЗНО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Godman B., Hill A., Simoons S. et al. Pricing of oral generic cancer medicines in 25 European countries; findings and implications. *Gen Biosimil Init J* 2019;8(2):49–70. DOI: 10.5639/gabij.2019.0802.00718
- Medscape.com [internet]. Cancer Drugs Dominate Top 10 Best-Selling Drugs in 2018. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/910600>.
- Savage P., Mahmoud S., Patel Y., Kantarjian H. Cancer drugs: an international comparison of postlicensing price inflation. *J Oncol Pract* 2017;13(6):e538–42. DOI: 10.1200/JOP.2016.014431
- Prasad V., Mailankody S. How should we assess the value of innovative drugs in oncology? Lessons from cost-effectiveness analyses. *Blood* 2015;126:1860–1. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657478
- IQVIA Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2018: Innovation, Expansion and Disruption. Iqvia.com [internet]. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/theiqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
- Spencer J.C., Samuel C.A., Rosenstein D.L. et al. Oncology navigators' perceptions of cancer-related financial burden and financial assistance resources. *Support Care Cancer* 2018;26(4):1315–21. DOI: 10.1007/s00520-017-3958-3
- Bhoo-Pathy N., Ng C.W., Lim G.C. et al. Financial toxicity after cancer in a setting with universal health coverage: a call for urgent action. *J Oncol Pract* 2019;15(6):e537–46. DOI: 10.1200/JOP.18.00619
- American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology position statement on addressing the affordability of cancer drugs. *J Oncol Pract* 2018;14(3):187–92. DOI: 10.1200/JOP.2017.027359
- Choy E., Jacobs I.A. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 1:S3–14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.12.001
- Семейное тождество: в чем разница между дженериками и биоаналогами и как определяется степень их родства с оригинальными препаратами. *Vademecum*. Доступно по: [https://vademec.ru/article/semeynoe\\_tozhdestvo\\_v\\_chem\\_raznitsa\\_mezhdu\\_dzhenerikami\\_i\\_bioanalogami\\_i\\_kak\\_opredelyaetsya\\_stepen\\_rodstva\\_s\\_originaльными\\_preparatami](https://vademec.ru/article/semeynoe_tozhdestvo_v_chem_raznitsa_mezhdu_dzhenerikami_i_bioanalogami_i_kak_opredelyaetsya_stepen_rodstva_s_originaльными_preparatami). Family identity: what is the difference between generics and biosimilars and how is the degree of their relationship to the original drugs determined. *Vademecum*. Available at: [https://vademec.ru/article/semeynoe\\_tozhdestvo\\_v\\_chem\\_raznitsa\\_mezhdu\\_dzhenerikami\\_i\\_bioanalogami\\_i\\_kak\\_opredelyaetsya\\_stepen\\_rodstva\\_s\\_originaльными\\_preparatami](https://vademec.ru/article/semeynoe_tozhdestvo_v_chem_raznitsa_mezhdu_dzhenerikami_i_bioanalogami_i_kak_opredelyaetsya_stepen_rodstva_s_originaльными_preparatami). (In Russ.).
- Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Воспроизведенные лекарственные препараты в онкологии. *Качественная клиническая практика* 2019;(4):15–22. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22
- Gopienko I.A., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K. Reproduced medications in oncology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice* 2019;(4):15–22. (In Russ.). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22
- [https://www.igbamedicines.org/doc/20220808\\_Module6.pdf](https://www.igbamedicines.org/doc/20220808_Module6.pdf).
- Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020. Available at: <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/06/IMS-Institute-GlobalOncology-Report-05.31.16.pdf>.
- ASCO. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. *Asco.org* [Internet]. Available at: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/documents/2017-ASCO-Position-Statement-Affordability-Cancer/>
- McCamish M., Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 2011;3(2):209–17. DOI: 10.4161/mabs.3.2.15005
- Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5730
- Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
- Нургазиев М.А., Гуляев А.Е., Жаугашева С.К. и др. Доказательство фармакоэкономической рентабельности и целесообразности использования отечественного биосимиляра трастузумаб при HER2-позитивном раке молочной железы. *Медицина и экология* 2020;1(94):125–32.
- Nurgaziyev M.A., Gulyayev A.E., Zhaugasheva S.K. et al. The evidence of pharmacoeconomic profitability and easibility of domestic trastuzumab biosimilar using in HER2-positive breast cancer. *Meditisina i ekologiya = Medicine and Ecology* 2020;1(94):125–32. (In Russ.).
- Ассоциация онкологов России. Результаты КИ I фазы Пембронии® (МНН: пембролизумаб, АО «БИОКАД»), доказавшие эквивалентность фармакокинетики, получили положительную оценку ведущих экспертов. Доступно по: <https://oncology-association.ru/rezultaty-ki-i-fazy-pembroria-mnn-pembrolizumab-ao-biokad-dokazavshie-ekvivalentnost-farmakokinetiki-poluchili-polozhitelnuyu-ocenku-vedushhih-ekspertov?ysclid=lkocday3s0994158322>.
- Association of Oncologists of Russia. Results of phase I Pembrolia® CT (INPN: pembrolizumab, BIOCAD LLC) proving equivalent pharmacokinetics received positive reaction from the leading experts. Available at: <https://oncology-association.ru/rezultaty-ki-i-fazy-pembroria-mnn-pembrolizumab-ao-biokad-dokazavshie-ekvivalentnost-farmakokinetiki-poluchili-polozhitelnuyu-ocenku-vedushhih-ekspertov?ysclid=lkocday3s0994158322>. (In Russ.).
- Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В. и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пембронии). *Безопасность и риск фармакотерапии* 2023;11(2):215–30. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Fedyanin M.Yu., Snegovoy A.V., Breder V.V. et al. Toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: analysis of immune-related adverse events with a pembrolizumab biosimilar (Pembroria). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2023;11(2):215–30. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-360

**Вклад авторов**

И.М. Шевчук, А.С. Калпинский: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, обзор клинических исследований, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

I.M. Shevchuk, A.S. Kalpinskiy: reviewing of publications of the article's theme, article writing, review of clinical studies, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.