

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

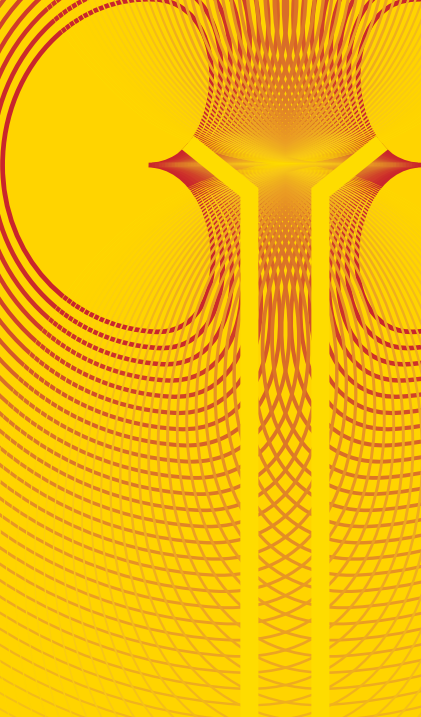
2024

Том 20 / Vol. 20

**Функциональные результаты резекции
почки в зависимости от технических
особенностей выполнения операции**

**Результаты радикального лечения больных
раком предстательной железы 75 лет
и старше**

**Осложнения радикальной цистэктомии
с кишечной пластикой, связанные
с уретероилеоанастомозами**



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.



<https://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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему
oncourology.abvpress.ru/oncur/index
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. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)
Онкоурология. 2024.
Том 20. № 3. 1–172
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
<https://oncourology.abvpress.ru>

3 **ТОМ 20**
'24

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 ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр 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 «Московский многопрофильный научно-клинический центр 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., заведующий онкоурологическим отделением № 80 ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (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.



<https://oncourology.abvpress.ru>

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

3 VOL. 20
'24

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://oncourology.abvpress.ru/oncur/index>
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
(PII 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. 2024.
Vol. 20. No 3. 1–172
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

<https://oncourology.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

Alyaeu, 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, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, 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 Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, 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, Head of the Urologic Oncology Department No. 80, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (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, Russian Federation)

Moiseenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)

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

Petrov, Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Urology Clinic, A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry (Saint Petersburg, Russian Federation)

Ponukalin, Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Figurin, Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

<i>А.А. Серегин, А.В. Серегин, А.Э. Дадашева, М.А. Ибрагимов, Н.С. Мулабаев, К.Б. Колонтарев, О.Б. Лоран</i> Функциональные результаты резекции почки в зависимости от различных интраоперационных технических приемов	15
---	----

<i>Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий, Н.А. Карлова</i> Метастазэктомия у больных с множественными и олигометастазами почечно-клеточного рака, получавших лечение в широкой клинической практике	22
---	----

<i>М.И. Волкова, А.С. Калтинский, О.А. Гончарова, К.В. Меньшиков, О.А. Стативко, Е.В. Карабина, А.С. Дергунов, Н.И. Польшина, Е.Н. Александрова, А.А. Лебединец, А.К. Панов, А.В. Султанбаев, Е.А. Усынин, М.В. Волконский, В.В. Михалюк, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, М.А. Гусниев, Е.Н. Игумнова, С.В. Кузьмичева, И.А. Покатаев, А.С. Ольшанская, Н.И. Первакова, Э.Л. Парсаданова, Т.А. Санникова, А.А. Быстров, Д.М. Дубовиченко, М.Р. Мухитова, В.А. Чубенко, К.А. Шкрет, М.Н. Горшенина, А.В. Семенов, М.К. Давлатова, А.Е. Косарева, О.А. Лутошкина, О.А. Маслова, М.В. Махнутина, А.В. Мишина, М.Ж. Мурзалина, О.А. Подъячева, С.А. Калинин, О.А. Маляня, А.Р. Сафарова, К.О. Семенова, М.А. Строкова, Е.Ю. Урашкина, О.С. Шмыгина, О.Ю. Новикова</i> Эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком	33
---	----

Рак предстательной железы

<i>К.М. Ньюшко, В.М. Перепухов, Б.Я. Алексеев, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн, А.В. Сивков, А.В. Корякин, В.П. Алешин</i> Сравнение результатов хирургического лечения больных раком предстательной железы с использованием различных видов доступа: онкологическая, функциональная и финансовая эффективность.	49
---	----

<i>М.И. Волкова, И.С. Аль-Акел, Я.В. Гриднева, Р.И. Рябинин, И.А. Покатаев</i> Результаты радикального лечения неметастатического рака предстательной железы у пациентов 75 лет и старше в реальной клинической практике	57
---	----

<i>Е.О. Щукина, В.А. Бирюков, О.Б. Карякин, С.А. Иванов</i> Побочные эффекты и осложнения высокомоментной брахитерапии: обзор литературы и собственное наблюдение	67
--	----

<i>Б.Я. Алексеев, В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко, М.Г. Полтавская</i> Андрогендепривационная терапия и кардиологические риски у больных раком предстательной железы Все ли препараты одинаковы?	80
--	----

<i>Л.А. Чипига, А.В. Петрякова, А.В. Водоватов, К.С. Сапрыкин, Д.А. Вазенина, А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко</i> Оценка содержания ²²³ Ra в сточных водах канализационной системы медицинской организации во время проведения радионуклидной терапии с ²²³ Ra-дихлоридом (Ксофиг®)	94
--	----

Рак мочевого пузыря

<i>Д.И. Румянцев, Э.М. Мамижеев, Н.Ф. Кротов, Н.А. Щекутеев, М.Е. Карасева, Д.П. Семейко, Я.П. Башмакова, А.К. Носов</i> Осложнения радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи при раке мочевого пузыря, ассоциированные с уретероилеальными анастомозами	104
--	-----

Рак полового члена

<i>В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий, Д.В. Семенов, Д.Д. Якубова</i> Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных раком полового члена, получавших лечение в широкой клинической практике	117
--	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Р.Н. Трушкин, Е.А. Барях, П.Е. Медведев, Ю.А. Лагойская, Е.А. Семенова, Д.В. Фетцер, А.А. Чумиков, Т.К. Исаев*
Клинический случай мантийноклеточной лимфомы предстательной железы 130
- Г.В. Гиливанова, Е.А. Киприянов, П.А. Карнаух, К.Ю. Ивахно, А.А. Перетрухин, М.А. Золотых, М.Т. Бейджанов, Д.М. Ростовцев*
Двусторонний уротелиальный рак лоханок почек 136

ОБЗОРЫ

- С.Б. Петров, И.В. Зятчин, С.А. Рева*
Современные подходы к лечению опухолей единственной почки. 142
- С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, С.Г. Винцовский, А.В. Алхазисвили, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, Р.О. Грушевский, И.О. Шмидт, Н.С. Буненков, Т.А. Леявина*
Трансартериальная эмболизация почечно-клеточного рака (современный обзор) 152

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- А.О. Васильев, А.В. Говоров, П.А. Арутюнян, Ю.А. Ким, А.Л. Саруханян, Д.Ю. Пушкарь*
Системы поддержки принятия решений в диагностике урологических заболеваний 159

РЕЗОЛЮЦИЯ

- Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101» 168**

- ЮБИЛЕЙ 172**

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

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>A.A. Seregin, A.V. Seregin, A.E. Dadasheva, M.A. Ibragimov, N.S. Mulabaev, K.B. Kolontarev, O.B. Loran</i>	
Functional results of partial nephrectomy depending on the use of various intraoperative techniques	15
<i>D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostritskiy, N.A. Karlova</i>	
Metastasectomy in patients with multiple and oligometastases of renal cell carcinoma treated in general clinical practice	22
<i>M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, O.A. Goncharova, K.V. Menshikov, O.A. Stativko, E.V. Karabina, A.S. Dergunov, N.I. Polshina, E.N. Aleksandrova, A.A. Lebedinets, A.K. Panov, A.V. Sultanbaev, E.A. Usynin, M.V. Volkonsky, V.V. Mikhalyuk, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova, M.A. Gusniev, E.N. Igumnova, S.V. Kuzmicheva, I.A. Pokataev, A.S. Olshanskaya, N.I. Pervakova, E.L. Parsadanova, T.A. Sannikova, A.A. Bystrov, D.M. Dubovichenko, M.R. Mukhitova, V.A. Chubenko, K.A. Shkret, M.N. Gorshenina, A.V. Semenov, M.K. Davlatova, A.E. Kosareva, O.A. Lutoshkina, O.A. Maslova, M.V. Makhnutina, A.V. Mishina, M.Zh. Murzalina, O.A. Podyacheva, S.A. Kalinin, O.A. Mailyan, A.R. Safarova, K.O. Semenova, M.A. Strokova, E.Yu. Urashkina, O.S. Shmygina, O.Yu. Novikova</i>	
Efficacy of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma	33

Prostate cancer

<i>K.M. Nyushko, V.M. Perepukhov, B.Ya. Alekseev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin, A.V. Sivkov, A.V. Koryakin, V.P. Aleshin</i>	
Comparison of the results of surgical treatment using various types of access in patients with prostate cancer: oncological, functional, and financial effectiveness	49
<i>M.I. Volkova, I.S. Al-Akel, Ya.V. Gridneva, R.I. Ryabinin, I.A. Pokataev</i>	
Results of treatment of patients 75 years or older with non-metastatic prostate cancer in real clinical practice.	57
<i>E.O. Shchukina, V.A. Biryukov, O.B. Karyakin, S.A. Ivanov</i>	
Side effects and complications of high dose-rate brachytherapy: literature review and our own observations.	67
<i>B.Ya. Alekseev, V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko, M.G. Poltavskaya</i>	
Androgen deprivation therapy and cardiological risks in patients with prostate cancer. Are all drugs the same?	80
<i>L.A. Chipiga, A.V. Petryakova, A.V. Vodovатов, K.S. Saprykin, D.A. Vazhenina, A.A. Stanzhevskiy, D.N. Maystrenko</i>	
Estimation of ²²³ Ra in a sewage system of hospital during radiopharmaceutical therapy with ²²³ Ra dichloride (Xofigo®)	94

Urinary bladder cancer

<i>D.I. Rumyantseva, E.M. Mamizhev, N.F. Krotov, N.A. Shchekuteev, M.E. Karaseva, D.P. Semeyko, Ya.P. Bashmakova, A.K. Nosov</i>	
Ureteroileal anastomosis-associated complications of radical cystectomy with ileal conduit in bladder cancer treatment.	104

Penile cancer

<i>V.I. Shirokorad, S.V. Kostritskiy, D.V. Semenov, D.D. Yakubova</i>	
Prognostic factors affecting survival of patients with penile cancer receiving treatment in wide clinical practice	117

CLINICAL NOTES

- R.N. Trushkin, E.A. Baryakh, P.E. Medvedev, Yu.A. Lagoyskaya, E.A. Semenova, D.V. Fettser, A.A. Chumikov, T.K. Isaev*
Clinical case of mantle cell lymphoma of the prostate 130
- G.V. Gilivanova, E.A. Kipriyanov, P.A. Karnaukh, K.Yu. Ivakhno, A.A. Peretrukhin, M.A. Zolotykh, M.T. Beydzhанov, D.M. Rostovtsev*
Bilateral urothelial carcinoma of the renal pelvis 136

REVIEWS

- S.B. Petrov, I.V. Zyatchin, S.A. Reva*
Modern approaches to treatment of tumors of the solitary kidney 142
- S.V. Popov, R.G. Guseynov, S.G. Vintskovskiy, A.V. Alkhazishvili, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, R.O. Grushevskiy, I.O. Schmidt, N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina*
Transarterial embolization of renal cell carcinoma (modern review) 152

TOPICAL PROBLEM

- A.O. Vasilyev, A.V. Govorov, P.A. Arutyunyan, Yu.A. Kim, A.L. Sarukhanyan, D.Yu. Pushkar*
Decision support systems in the diagnosis of urological diseases 159

RESOLUTION

- Resolution of the Expert Council on the topic “Avelumab + axitinib in the 1st line therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma. Overall survival in the JAVELIN Renal 101 trial”** 168

- JUBILEE** 172

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 2024 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, 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. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), 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.б.н. С.В. Винокуровой, 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 3-го выпуска журнала за 2024 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 2024, 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); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskiy; 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; S.V. Vinokurova, 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 3rd volume of the journal in 2024.

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

Функциональные результаты резекции почки в зависимости от различных интраоперационных технических приемов

А.А. Серегин^{1,2}, А.В. Серегин^{1,2}, А.Э. Дадашева³, М.А. Ибрагимов¹, Н.С. Мулабаев², К.Б. Колонтарев^{2,3}, О.Б. Лоран^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Александр Александрович Серегин sasha.seregin@gmail.com

Введение. Существует множество технических приемов, направленных на улучшение функциональных результатов резекции почки. Многие вопросы в рамках этой проблемы остаются дискуссионными.

Цель исследования – оценка влияния различных технических приемов на функциональные результаты резекции почки.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 904 пациента с раком почки, которым с 2010 по 2019 г. выполнена открытая резекция почки. Функциональные результаты оценивали по критериям «трифекта» и «пентафекта». Оценивали влияние на функциональные результаты следующих технических приемов: а) энуклеация опухоли; б) коагуляция ложа без шва; в) превентивные швы; г) гемостатический шов паренхимы; д) раннее снятие зажима с сосудов почки; е) использование интраоперационного ультразвукового исследования; ж) селективное пережатие ветви почечной артерии. Влияние изучаемых признаков на функциональные результаты оценивали с помощью однофакторного анализа путем определения показателя отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Статистически значимое улучшение результатов по достижению «трифекты» было отмечено для 2 приемов: энуклеации (ОШ 2,27; 95 % ДИ 1,36–3,81; $p < 0,001$) и превентивных швов (ОШ 1,97; 95 % ДИ 1,22–2,83; $p < 0,001$). Статистически значимое повышение вероятности достижения «пентафекты» при однофакторном рассмотрении получено для 3 признаков: энуклеации (ОШ 2,28; 95 % ДИ 1,33–3,82; $p < 0,001$), превентивных швов (ОШ 2,22; 95 % ДИ 1,27–3,61; $p < 0,001$) и коагуляции ложа без шва (ОШ 2,24; 95 % ДИ 1,29–3,76; $p < 0,001$). При суммарном учете всех технических приемов установлено статистически значимое увеличение частоты достижения «трифекты» (ОШ 2,31; 95 % ДИ 1,41–3,28; $p < 0,001$) и «пентафекты» (ОШ 2,41; 95 % ДИ 1,45–3,77; $p < 0,001$).

Заключение. Энуклеация опухоли, превентивные швы и коагуляция ложа удаленной опухоли без наложения швов позволяют даже при обособленном применении достоверно улучшить функциональные результаты резекции почки. Остальные изученные технические манипуляции при комплексном использовании со всеми другими приемами также обеспечивают улучшение функциональных результатов, таким образом создавая новое понятие нефронсберегающей хирургии.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, резекция почки, функциональные результаты, трифекта, пентафекта, технический прием

Для цитирования: Серегин А.А., Серегин А.В., Дадашева А.Э. и др. Функциональные результаты резекции почки в зависимости от различных интраоперационных технических приемов. Онкоурология 2024;20(3):15–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-15-21>

Functional results of partial nephrectomy depending on the use of various intraoperative techniques

A.A. Seregin^{1,2}, A.V. Seregin^{1,2}, A.E. Dadasheva³, M.A. Ibragimov¹, N.S. Mulabaev^{2,3}, K.B. Kolontarev^{2,3}, O.B. Loran^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Build. 17, 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaja St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Alexander Alexandrovich Seregin sasha.seregin@gmail.com

Background. A lot of techniques are utilized in order to improve functional results of partial nephrectomy. Many questions regarding this issue remain controversial.

Aim. To evaluate the influence of various techniques on the functional results of partial nephrectomy.

Materials and methods. The retrospective study included 904 patients with renal cell carcinoma who underwent open partial nephrectomy between 2010 and 2019. The functional results were assessed according to the trifecta and pentafecta criteria. The effect on the functional results of the following techniques was assessed: a) enucleation of the tumor; b) coagulation of the bed without suture; c) preventive seams; d) hemostatic suture of the parenchyma; e) earlier removal of the clamp from the kidney vessels; f) use of intraoperative ultrasound; g) selective clamping of a branch of the renal artery. The effect of the studied characteristics on functional outcomes was assessed using univariate analysis by determining the odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI). The difference was considered significant at the significance level of $p < 0.05$.

Results. Two techniques significantly improved the likelihood of achieving the "trifecta": enucleation (OR with 95 % CI 2.27 (1.36–3.81), $p < 0.001$) and preventive sutures (OR with 95 % CI 1.97 (1.22–2.83), $p < 0.001$). The univariate analysis showed a statistically significant increase in the probability of achieving the pentafecta for three techniques: enucleation (OR with 95 % CI 2.28 (1.33–3.82), $p < 0.001$), preventive sutures (OR with 95 % CI 2.22 (1.27–3.61), $p < 0.001$), and coagulation of the bed without sutures (OR with 95 % CI 2.24 (1.29–3.76), $p < 0.001$). When considering all techniques, a significant increase in the frequency of achieving the trifecta (OR with 95 % CI 2.31 (1.41–3.28), $p < 0.001$) and pentafecta (OR with 95 % CI 2.41 (1.45–3.77), $p < 0.001$) was observed.

Conclusion. Tumor enucleation, preventive sutures and coagulation of the removed tumor bed without suturing allow, even when used as a single technique, to significantly improve the functional results of partial nephrectomy. Other technical maneuvers we evaluated also provide improved functional results when used in combination, thus creating a new concept of nephron-sparing surgery.

Keywords: renal cell carcinoma, kidney cancer, partial nephrectomy, functional results, trifecta, pentafecta, technique

For citation: Seregin A.A., Seregin A.V., Dadasheva A.E. et al. Functional results of partial nephrectomy depending on the use of various intraoperative techniques. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):15–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-15-21>

Введение

Рак почки является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. В России за последние 10 лет отмечается неуклонный рост распространенности данного заболевания с 84,56 случая на 100 тыс. населения в 2012 г. до 135,55 случая в 2022 г. [1]. На современном этапе резекция почки рассматривается как стандартная хирургическая процедура при опухолях почки cT1 из-за ее эквивалентных онкологических результатов, лучшего сохранения функции почек и более высокой общей выживаемости по сравнению с радикальной нефрэктомией [2, 3].

Основными целями резекции почки являются контроль над опухолью, предотвращение интра- и послеоперационных осложнений и сохранение функции почек [4]. Были подтверждены 3 фактора, связанные

с послеоперационной функцией почек, включая предоперационную функцию почек, количество сохранившейся почечной паренхимы и время тепловой ишемии, из которых последнее рассматривалось как основной модифицируемый фактор сохранения функции почек [5]. В связи с этим актуальной представляется оценка результатов резекции почки в зависимости от различных технических аспектов, влияющих на определенные стороны данного оперативного вмешательства: использование превентивных гемостатических швов, энуклеация опухоли, выполнение резекции без пережатия почечных сосудов и др.

Следует добавить, что многие вопросы относительно преимуществ одних технических приемов перед другими остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения. Так, в недавнем метаанализе

Н. Serag и соавт. установили, что резекция почки с ишемией обладает преимуществом с точки зрения предполагаемой кровопотери, переливания крови, расчетной скорости клубочковой фильтрации и времени резекции опухоли, однако связана с повышенным риском осложнений по сравнению с техникой операции без ишемии [6]. В другом метаанализе по сравнению методик роботической резекции почки с пережатием и без пережатия почечных сосудов, проведенном N. Shrivastava и соавт., не было выявлено клинически значимых различий в периоперационных и функциональных результатах между указанными вариантами операции [7].

Цель исследования — оценка влияния различных технических приемов на функциональные результаты резекции почки.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 904 пациента с раком почки, которым с 2010 по 2019 г. была выполнена резекция почки открытым способом на базе Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Сложность опухоли для резекции определяли по шкале R.E.N.A.L. [8], клиническую и патологическую стадии опухолевого процесса — по классификации TNM (8-е издание, 2017 г.) [9].

Критерием включения пациентов в исследование служила совокупность следующих признаков: 1) морфологически верифицированный рак почки; 2) выполнение резекции почки открытым доступом (для исключения влияния доступа на функциональные результаты был использован только один вариант хирургического доступа); 3) наблюдение после оперативного вмешательства не менее 12 мес; 4) информированное согласие пациента. Критериями исключения считали: 1) ранее перенесенную резекцию почки; 2) более одной удаленной опухоли в ходе операции; 3) сопутствующие заболевания, по поводу которых проведена симультанная операция.

Для оценки влияния на функциональные результаты операции были выбраны следующие варианты технических приемов при резекции почки: а) энуклеация опухоли (против резекции почки с отступом от края опухоли); б) коагуляция ложа без шва (против двухрядного шва); в) превентивные швы (против отсутствия таких швов); г) гемостатический шов паренхимы (против двухрядного шва); д) раннее снятие зажима с сосудов почки (против стандартного снятия зажима); е) использование интраоперационного ультразвукового исследования (против его отсутствия); ж) селективное пережатие ветви почечной артерии (против пережатия всего основного артериального ствола).

Техника использования превентивных швов заключалась в том, что вокруг опухоли или предполагаемого разреза при внутриорганным расположении опухоли накладывали швы рассасывающимся полифиламент-

ным материалом на корковый слой паренхимы иглой соответствующего опухоли размера, а после этого выполняли резекцию почки с опухолью [10, 11].

Функциональные результаты оценивали по критериям «трифекта» и «пентафекта» [4, 12]. «Трифекту» оценивали по следующим параметрам: отрицательный хирургический край; время тепловой ишемии ≤ 25 мин или резекция почки без ишемии; отсутствие послеоперационных осложнений $\geq$ III степени по классификации Clavien—Dindo в течение 3 мес после вмешательства [13]. «Пентафекта» включала дополнительно к «трифекте» сохранение скорости клубочковой фильтрации более 90 % и отсутствие повышения стадии хронической болезни почек через 12 мес после оперативного вмешательства.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica v.13.3 (США). Тест Шапиро—Уилка показал, что распределение всех указанных количественных признаков в данной выборке пациентов не соответствует закону нормального распределения, поэтому их представляли в виде числа объектов исследования (n), медианы (Me), нижнего ($Q_{25\%}$) и верхнего ($Q_{75\%}$) квартилей. Качественные признаки описаны в виде абсолютных (n) и относительных (%) их значений. Для оценки влияния изучаемых технических приемов на функциональные результаты проводили однофакторный анализ путем определения отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Различия между сравниваемыми признаками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические и клинические характеристики пациентов по данным предоперационного обследования представлены в табл. 1.

Все изучаемые интраоперационные технические приемы нефронсберегающей резекции почки привели к более высокой частоте достижения «трифекты», однако достоверное улучшение краткосрочных функциональных результатов по критерию «трифекта» было характерно только при использовании техники энуклеации и превентивных швов. Все данные однофакторного анализа, в котором оценивали влияние отмеченных интраоперационных хирургических приемов на достижение «трифекты», приведены в табл. 2.

При использовании всех отмеченных интраоперационных технических приемов выявлено улучшение долгосрочных результатов по сравнению с теми наблюдениями, где такие технические манипуляции не совершались. При этом статистически значимое повышение вероятности достижения «пентафекты» получено только для 3 признаков: энуклеации, превентивных швов и коагуляции ложа без шва (табл. 3).

С учетом того что изолированно один прием используется редко и в большинстве случаев могут

Таблица 1. Данные предоперационного обследования пациентов
Table 1. Data of postoperative examination of the patients

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], лет Age, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], years	61 [53; 69]
Индекс массы тела, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], кг/м ² Body mass index, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], kg/m ²	28,7 [25,4; 32,1]
Гемоглобин, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], г/дл Hemoglobin, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], g/dL	13,8 [12,7; 14,7]
Размер опухоли, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], см Tumor size, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}], cm	3,6 [2,0; 5,2]
Сумма баллов по RENAL, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}] RENAL score, Ме [Q _{25 %} ; Q _{75 %}]	8 [6; 9]
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	523 (57,9) 381 (42,1)
Сторона поражения, n (%): Affected side, n (%): правая right левая left	482 (53,3) 422 (46,7)
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, n (%) Glomerular filtration rate <60 mL/min, n (%)	170 (18,8)
Хроническая болезнь почек, n (%): Chronic kidney disease, n (%): I стадия stage I II стадия stage II IIIa стадия stage IIIa IIIb стадия stage IIIb IV стадия stage IV	463 (51,2) 271 (30,0) 127 (14,0) 36 (4,0) 7 (0,8)
Сопутствующие заболевания, n (%) Concomitant disease, n (%)	681 (75,3)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%): сTxN0M0 (кистозная опухоль) сTxN0M0 (cystic tumor) сT1aN0M0 сT1bN0M0 сT2aN0M0	82 (9,1) 601 (66,5) 191 (21,1) 30 (3,3)
Число баллов по нефрометрической шкале R.E.N.A.L., n (%): R.E.N.A.L. score, n (%): 4–6 7–9 10–12	289 (32,0) 428 (47,3) 187 (20,7)

Примечание. Ме — медиана; Q_{25 %} — нижний квартиль; Q_{75 %} — верхний квартиль.
Note. Me — median; Q_{25 %} — lower quartile; Q_{75 %} — upper quartile.

Таблица 2. Однофакторный анализ оценки влияния интраоперационных технических приемов на достижение «трифекты» после резекции почки
Table 2. Univariate analysis of the effect of intraoperative technical maneuvers on the likelihood of achieving the trifecta after kidney resection

Сравниваемые показатели Compared characteristics	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) достижения «трифекты» Odds ratio (95 % confidence interval) for achieving the trifecta	<i>p</i>
Энуклеация против резекции Enucleation versus resection	2,27 (1,36–3,81)	<0,001
Превентивные швы против отсутствия превентивных швов Preventive suture versus no preventive suture	1,97 (1,22–2,83)	<0,001
Коагуляция ложа без шва против двухрядного шва Bed coagulation versus double layer suture	1,56 (0,83–2,88)	0,11
Гемостатический шов паренхимы против двухрядного шва Hemostatic parenchyma suture versus double layer suture	1,39 (1,09–3,03)	0,20
Раннее снятие зажима против стандартного снятия зажима Early clamp removal versus standard clamp removal	1,33 (0,59–2,51)	0,34
Интраоперационное ультразвуковое исследование против его отсутствия Intraoperative ultrasound versus no intraoperative ultrasound	1,25 (0,54–2,29)	0,40
Селективное пережатие ветви артерии против полного пережатия всего артериального ствола Selective clamping of the arterial branch versus complete clamping of the arterial trunk	1,15 (0,51–2,12)	0,53
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>2,31 (1,41–3,28)</i>	<i><0,001</i>

Таблица 3. Однофакторный анализ оценки влияния интраоперационных технических приемов на достижение «пентафекты» после резекции почки
Table 3. Univariate analysis of the effect of intraoperative technical maneuvers on the likelihood of achieving the pentafecta after kidney resection

Сравниваемые показатели Compared characteristics	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) достижения «пентафекты» Odds ratio (95 % confidence interval) for achieving the pentafecta	<i>p</i>
Энуклеация против резекции Enucleation versus resection	2,28 (1,33–3,82)	<0,001
Превентивные швы против отсутствия превентивных швов Preventive suture versus no preventive suture	2,22 (1,27–3,61)	<0,001
Коагуляция ложа без шва против двухрядного шва Bed coagulation versus double layer suture	2,24 (1,29–3,76)	<0,001
Гемостатический шов паренхимы против двухрядного шва Hemostatic parenchyma suture versus double layer suture	1,40 (1,11–3,02)	0,17
Раннее снятие зажима против стандартного снятия зажима Early clamp removal versus standard clamp removal	1,35 (0,62–2,48)	0,29
Интраоперационное ультразвуковое исследование против его отсутствия Intraoperative ultrasound versus no intraoperative ultrasound	1,24 (0,52–2,23)	0,35
Селективное пережатие ветви артерии против полного пережатия всего артериального ствола Selective clamping of the arterial branch versus complete clamping of the arterial trunk	1,17 (0,53–2,17)	0,55
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>2,41 (1,45–3,77)</i>	<i><0,001</i>

применяться несколько приемов, а зачастую в ходе оперативного вмешательства используются все указанные приемы, нами оценено суммарное влияние всех отмеченных приемов. Выявлено, что при суммарном учете всех технических приемов происходит статистически значимое увеличение частоты достижения «трифекты» и «пентафекты» в 2,31 и 2,41 раза соответственно.

Обсуждение

Для достижения лучших функциональных результатов при резекции почки необходимо стремиться к уменьшению продолжительности тепловой ишемии и снижению объема резецируемой здоровой паренхимы почки. Оценка роли различных технических приемов в ходе резекции почки с данных позиций является крайне важным аспектом для дальнейшей оптимизации подходов к применению этого оперативного вмешательства. Мы подтвердили эффективность ряда интраоперационных приемов для лучшего сохранения функции почки, таких как энуклеация опухоли, по сравнению со стандартной резекцией, применение предложенных нами превентивных швов, коагуляция ложа удаленной опухоли без наложения швов и др. При этом чем больше приемов из представленного списка будет использовано во время резекции почки, тем больше шансов повышения вероятности достижения «трифекты» и «пентафекты».

Безусловно, результаты, полученные в нашей работе, требуют подтверждения в ходе дальнейших исследований, так как по многим отмеченным позициям в мировой литературе представлены противоречивые данные. Так, в обзорной работе F. Becker и соавт. ни в одном клиническом исследовании не было получено улучшения времени тепловой ишемии или функционального результата после пережатия сегментарной артерии по сравнению с пережатием основной артерии [14]. Однако в более позднем исследовании М.М. Desai и соавт. были продемонстрированы достоверно лучшие результаты при пережатии селективной артерии относительно пережатия основной артерии: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации 0 % против

11 % соответственно ($p = 0,01$); сохранность паренхимы почки по данным компьютерной томографии 95 % против 90 % соответственно ($p = 0,07$). Следует отметить, что данное исследование имело такие ограничения, как ретроспективный характер, небольшая когорта и короткий период наблюдения [15]. В аналогичной работе Д.В. Перлина и соавт. отмечена достоверно меньшая величина снижения функции пораженной почки через 3 мес после операции в группе пациентов, которым выполнялась резекция с использованием локальной ишемии, по сравнению с пациентами, у которых вмешательство сопровождалось временным пережатием почечной артерии [16].

Тем не менее необходимо понимать, что все приемы, использованные нами, направлены на улучшение ключевых факторов, влияющих на функциональные результаты резекции почки: уменьшение времени тепловой ишемии и увеличение объема сохранившейся паренхимы. Поэтому они должны быть рассмотрены как потенциально выгодные с этой точки зрения.

Заключение

Такие интраоперационные технические приемы, как энуклеация опухоли, превентивные швы и коагуляция ложа удаленной опухоли без наложения швов, позволяют даже при обособленном применении достоверно улучшить функциональные результаты резекции почки. Остальные предложенные нами технические манипуляции при комплексном использовании со всеми другими приемами также обеспечивают более лучшие показатели «трифекты» и «пентафекты». Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что само выполнение резекции почки по методам, направленным на улучшение функциональных результатов, приводит к их улучшению, что свидетельствует о реализации концепции нефронсберегающей хирургии как следующего этапа развития органсберегающей хирургии рака почки. Однако необходимы дополнительные исследования с более высоким уровнем доказательности, чтобы оптимизировать использование различных технических приемов в ходе резекции почки.

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
2. Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
3. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA Guideline. J Urol. 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100
4. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2022 update. Eur Urol 2022;82(4):399–410. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.006
5. Hung A.J., Cai J., Simmons M.N., Gill I.S. “Trifecta” in partial nephrectomy. J Urol 2013;189(1):36–42. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.042
6. Mir M.C., Ercole C., Takagi T. et al. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention. J Urol 2015;193(6):1889–98. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.093
7. Serag H., Agag A., Naushad N. et al. Perioperative, functional, and oncologic outcomes of on-clamp versus off-clamp partial

- nephrectomy: an updated meta-analysis of 9027 patients. *Urol Res Pract* 2023;49(2):79–95. DOI: 10.5152/tud.2023.22207
7. Shrivastava N., Sharma G., Ahluwalia P. et al.; European Association of Urology Young Academic Urologists Renal Cancer Study Group. Off-clamp *versus* on-clamp robot-assisted partial nephrectomy: a systematic review and quantitative synthesis by the European Association of Urology Young Academic Urologists Renal Cancer Study Group. *Eur Urol Open Sci* 2023;58:10–8. DOI: 10.1016/j.euro.2023.10.001
8. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
9. TNM classification of malignant tumours. Eds.: J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. 8th edn. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2017. 253 p.
10. Серегин А.В., Лоран О.Б., Серегин А.А. и др. Возможности и особенности выполнения органосохраняющих операций без ишемии при локализованном раке почки. Вестник урологии 2023;11(2):188–202. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-188-202
Seregin A.V., Loran O.B., Seregin A.A. et al. Possibilities and features of zero-ischemia nephron-sparing surgery in localized kidney cancer. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2023;11(2):188–202. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-188-202
11. Серегин А.А., Серегин А.В., Колонтарев К.Б. и др. Превентивный шов при лапароскопической резекции почки без ишемии. Описание методики ГКБ им. С.П. Боткина. Онкоурология 2022;18(3):35–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-35-40
Seregin A.A., Seregin A.V., Kolontarev K.B. et al. Preventive sutures in nonischemic laparoscopic partial nephrectomy. Description of S.P. Botkin City Clinical Hospital technique. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):35–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-35-40
12. Zargar H., Allaf M.E., Bhayani S. et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU Int* 2015;116(3):407–14. DOI: 10.1111/bju.12933
13. 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
14. Becker F., Van Poppel H., Hakenberg O.W. et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009;56(4):625–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.016
15. Desai M.M., de Castro Abreu A.L., Leslie S. et al. Robotic partial nephrectomy with superselective *versus* main artery clamping: a retrospective comparison. *Eur Urol* 2014;66(4):713–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.017
16. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Каргин К.А. Лапароскопическая резекция почки с применением локальной ишемии. Урология 2013;(4):69–73. PMID: 24159770.
Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Zipunnikov V.P., Kargin K.A. Laparoscopic partial nephrectomy using local ischemia. *Urologiya = Cancer Urology* 2013;(4):69–73. (In Russ.). PMID: 24159770.

Вклад авторов

А.А. Серегин: разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.В. Серегин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
А.Э. Дадашева, М.А. Ибрагимов: обзор публикаций по теме статьи;
Н.С. Мулабаев: написание текста статьи;
К.Б. Колонтарев: разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных;
О.Б. Лоран: идея исследования, редактирование статьи, формулирование выводов.

Authors' contributions

A.A. Seregin: developing the research design, data collection and analysis, article writing;
A.V. Seregin: developing the research design, analysis of the obtained data;
A.E. Dadasheva, M.A. Ibragimov: reviewing of publications of the article's theme;
N.S. Mulabaev: article writing;
K.B. Kolontarev: developing the research design, data collection and analysis;
O.B. Loran: study idea, article editing, formulation of the conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Серегин / A.A. Seregin: <https://orcid.org/0000-0002-6627-2266>
А.В. Серегин / A.V. Seregin: <https://orcid.org/0000-0002-5842-7344>
А.Э. Дадашева / A.E. Dadasheva: <https://orcid.org/0009-0003-4590-496X>
М.А. Ибрагимов / M.A. Ibragimov: <https://orcid.org/0009-0004-7397-9739>
К.Б. Колонтарев / K.B. Kolontarev: <https://orcid.org/0000-0003-4511-5998>
О.Б. Лоран / O.B. Loran: <https://orcid.org/0000-0002-7531-1511>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Протокол от 06.04.2021.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 06.04.2021.

Статья поступила: 03.05.2024. **Принята к публикации:** 27.09.2024. **Опубликована онлайн:** 21.11.2024.

Article submitted: 03.05.2024. **Accepted for publication:** 27.09.2024. **Published online:** 21.11.2024.

Метастазэктомия у больных с множественными и олигометастазами почечно-клеточного рака, получавших лечение в широкой клинической практике

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³, Н.А. Карлова⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁴Медицинский институт ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контакты: Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

Цель исследования – оценить влияние метастазэктомии на общую выживаемость больных метастатическим почечно-клеточным раком и выявить прогностические факторы при выполнении данного циторедуктивного вмешательства.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 226 пациентов, которым была выполнена метастазэктомия на базе Московской городской онкологической больницы № 62 и Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. Солитарные и единичные метастазы выявлены у 103 (45,6 %), множественные – у 123 (54,5 %) пациентов. У больных с солитарными и единичными метастазами синхронные и метасинхронные метастазы выявлены в 20 (19,4 %) и 83 (80,6 %) случаях, с множественными – в 51 (41,5 %) и 72 (58,5 %) случаях соответственно. Полная метастазэктомия выполнена 70 (68 %) больным с солитарными, единичными метастазами и 36 (29,3 %) пациентам с множественными метастазами. Пациенты с солитарными и единичными метастазами после выполнения полной метастазэктомии не получали системную терапию до прогрессирования опухолевого процесса. До начала лекарственной терапии метастазэктомия выполнена 63 (61,2 %) больным с солитарными и единичными метастазами, при множественных метастазах – 17 (13,8 %) пациентам. Показатели выживаемости пациентов оценивали с помощью математико-статистического метода анализа времени жизни (Survival Analysis) с расчетом описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Мейера.

Результаты. При однофакторном анализе выявлено, что отрицательное влияние на показатели общей выживаемости больных с множественными и олигометастазами рака почки оказывали прогноз по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки), степень дифференцировки опухоли по Фурману, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), выполнение полной метастазэктомии и проведение циторедуктивного вмешательства после начала системной терапии. При многофакторном анализе выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости больных с олигометастазами рака почки оказывали прогноз по шкале IMDC, тип метастазов, метастазы в головном мозге, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии после начала системной терапии, а у больных с множественными метастазами – только выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии после начала системной терапии.

Заключение. Метастазэктомия является важным компонентом мультимодального лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком. Для более точного определения показаний к этой циторедуктивной операции необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление дополнительных прогностических факторов.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, метастазэктомия, общая выживаемость, прогностическая группа, системная терапия

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И. и др. Метастазэктомия у больных с множественными и олигометастазами почечно-клеточного рака, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология 2024;20(3):22–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-22-32>

Metastasectomy in patients with multiple and oligometastases of renal cell carcinoma treated in general clinical practice

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritskiy³, N.A. Karlova⁴

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁴Medical Institute, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Semenov sema.69@mail.ru

Aim. To determine the impact of metastasectomy on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma and to identify prognostic factors for this cytoreductive intervention.

Materials and methods. We retrospectively analyzed the database of 226 patients who underwent metastasectomy at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 and the City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg) between 2006 and 2022. Solitary and single metastases were detected in 103 (45.6 %), and multiple metastases – in 123 (54.5 %) patients. In patients with solitary and single metastases synchronous and metachronous metastases were detected in 20 (19.4 %) and 83 (80.6 %) patients, with multiple metastases – in 51 (41.5 %) and 72 (58.5 %) patients respectively. Complete metastasectomy was performed in 70 (68 %) patients with solitary, single metastases and in 36 (29.3 %) patients with multiple metastases. Patients with solitary and single metastases after complete metastasectomy did not receive systemic therapy until tumor progression. Before the start of drug therapy metastasectomy was performed in 63 (61.2 %) patients with solitary and single metastases, in case of multiple metastases in 17 (13.8 %) patients. Patients' survival rates were evaluated using the Survival Analysis mathematical and statistical method with calculation of descriptive characteristics in the form of a life table and construction of Kaplan–Meier curves.

Results. The univariate analysis in patients with multiple and oligometastases of renal cancer revealed that IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) prognosis, tumor differentiation degree per Fuhrman, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status, complete metastasectomy and metastasectomy after the start of systemic therapy had negative impact on survival rates. Multivariate analysis in patients with oligometastases of renal cancer revealed that IMDC prognosis, type of metastases, brain metastases, complete metastasectomy and metastasectomy after the start of systemic therapy had negative impact on survival rates, while in patients with multiple RCC metastases only complete metastasectomy and metastasectomy after the start of systemic therapy had negative impact on survival rates.

Conclusion. Our data indicate that metastasectomy is an important component of multimodal treatment of metastatic renal cell carcinoma patients. To better define the indications for this cytoreductive surgery, further studies are needed to identify additional prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma patients.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, metastasectomy, overall survival, prognostic group, systemic therapy

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I. et al. Metastasectomy in patients with multiple and oligometastases of renal cell carcinoma treated in general clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):22–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-22-32>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочеполовой системы [1]. На момент установления диагноза до 17 % случаев ПКР являются метастатическими, и у 20–40 % пациентов с локализованным заболеванием после радикального хирургического лечения в течение 5 лет возникнут отдаленные метастазы [2]. Высокая частота объективного ответа при применении ингибиторов тирозинкиназ позволила более активно использовать паллиативные хирургические подходы к лечению метастатического ПКР (мПКР) — циторедуктивную нефрэктомия, удаление солитарных метастазов, что также повышает возможность контроля над заболеванием с увеличением показателей выживаемости [3, 4].

В проведенных исследованиях продемонстрированы преимущества метастазэктомии в отношении увеличения показателей выживаемости у больных мПКР [5, 6]. Систематический обзор 56 ретроспективных исследований подтвердил лучшие показатели общей выживаемости (ОВ) после выполнения метастазэктомии по сравнению с лечением без метастазэктомии [7].

Зачастую для проведения метастазэктомии отбирают пациентов по таким критериям, как низкая метастатическая нагрузка, техническая возможность резекции или хорошее функциональное состояние пациента. В настоящее время не существует рандомизированных исследований для определения эффективности метастазэктомии при мПКР, но результаты большого количества обсервационных исследований

показывают эффективность этого паллиативного метода лечения [8].

Цель исследования — анализ влияния метастазэктомии на показатели ОВ больных с множественными и олигометастазами ПКР, получавших лекарственную противоопухолевую терапию в широкой клинической практике.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 226 пациентов, которым выполнена метастазэктомия на базе Московской городской онкологической больницы № 62 и Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. Средний возраст больных составил $58,8 \pm 9,4$ года (28–80 лет). Пациентов в возрасте <60 лет было 116 (51,3 %), >60 лет — 110 (48,7 %).

Наиболее часто выполняли удаление метастазов в объеме резекции легкого или лобэктомии — 64 (6,5 %), резекции бедренной, подвздошной, плечевой костей или ребер — 32 (3,4 %), эндопротезирования — 26 (2,6 %), вертебропластики — 24 (2,4 %), удаления рецидива в ложе почки и ламинэктомии — 23 (2,3 %). Всем пациентам было проведено клиничко-лабораторное, патоморфологическое исследования.

Метастазэктомию выполняли 75 (33,2 %) больным группы благоприятного, 79 (34,9 %) больным группы промежуточного и 72 (31,9 %) больным группы неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки). Солитарные и единичные метастазы выявлены у 103 (45,6 %), а множественные — у 123 (54,5 %) пациентов. У больных с солитарными и единичными метастазами синхронные и метакронные метастазы выявлены в 20 (19,4 %) и 83 (80,6 %) случаях, с множественными — в 51 (41,5 %)

и 72 (58,5 %) случаях соответственно. При этом полная метастазэктомия выполнена 70 (68 %) больным с солитарными, единичными метастазами и 36 (29,3 %) пациентам с множественными метастазами. Пациенты с солитарными и единичными метастазами после выполнения полной метастазэктомии не получали системную терапию до прогрессирования опухолевого процесса. Больным с множественными метастазами ПКР циторедуктивная операция в большинстве случаев выполнялась с паллиативной целью. До начала лекарственной терапии метастазэктомия выполнена 63 (61,2 %) больным с солитарными и единичными метастазами, при множественных метастазах — 17 (13,8 %) пациентам.

Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

При множественных метастазах рака почки значительно чаще наблюдались более низкая степень дифференцировки опухоли, синхронные метастазы, промежуточный либо неблагоприятный прогноз по шкале IMDC, метастазы в костях, легких и лимфатических узлах, в связи с чем значительно чаще выполнялась метастазэктомия в неполном объеме и циторедуктивные операции чаще проводились после системной терапии (см. табл. 1).

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Кокса. Проводили анализ ОВ у больных с множественными и олигометастазами рака почки при выполнении метастазэктомии в зависимости от клиничко-морфологических показателей.

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 226$)

Table 1. Characteristics of the patients ($n = 226$)

Характеристика Characteristic	Солитарные, единичные метастазы ($n = 103$), n (%) Solitary, single metastases ($n = 103$), n (%)	Множественные метастазы ($n = 123$), n (%) Multiple metastases ($n = 123$), n (%)	χ^2	p
Пол: Gender:				
мужской male	62 (60,2)	81 (65,8)	0,7727	0,379394
женский female	41 (39,8)	42 (34,2)		
Возраст, лет: Age, years:				
18–44	6 (5,8)	10 (8,1)	1,3712	0,71231
45–59	51 (49,5)	53 (43,1)		
60–74	42 (40,8)	53 (43,1)		
≥75	4 (3,9)	7 (5,7)		

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	Солитарные, единичные метастазы (n = 103), n (%) Solitary, single metastases (n = 103), n (%)	Множественные метастазы (n = 123), n (%) Multiple metastases (n = 123), n (%)	χ^2	p
Статус по шкале ECOG: ECOG status:				
0	9 (8,7)	7 (5,7)	7,6862	0,052963
1	57 (55,4)	40 (32,5)		
2	31 (30,1)	50 (40,6)		
3	6 (5,8)	26 (21,1)		
Гистологический вариант: Histological type:				
светлоклеточный рак clear cell carcinoma	98 (95,1)	115 (91,9)	0,2814	0,59578
несветлоклеточный рак non-clear cell carcinoma	5 (4,9)	8 (8,1)		
Степень дифференцировки: Differentiation grade:				
G ₁	44 (43,8)	17 (13,8)	26,0198	<0,00001
G ₂	36 (34,9)	52 (42,3)		
G ₃	23 (22,73)	54 (43,9)		
Тип метастазов: Metastasis type:				
метастазы metachronous	83 (81,6)	72 (58,5)	12,64	0,000377
синхронные synchronous	20 (19,4)	51 (41,5)		
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:				
благоприятный favorable	57 (55,4)	18 (14,8)	42,2914	<0,00001
промежуточный intermediate	26 (25,2)	53 (43,1)		
неблагоприятный poor	20 (19,4)	52 (42,3)		
Локализация метастазов: Location of metastases:				
кости bones	35 (34)	71 (57,7)	12,6892	0,000368
легкие lungs	32 (31)	95 (77,2)	62,4847	<0,00001
печень liver	8 (7,8)	13 (10,5)	0,4896	0,484086
лимфатические узлы lymph nodes	8 (7,8)	44 (35,8)	23,7212	<0,00001
головной мозг brain	11 (10,7)	12 (9,7)	0,2389	0,624977
Объем метастазэктомии: Metastasectomy volume:				
неполная incomplete	33 (32)	87 (70,7)	33,6997	<0,00001
полная complete	70 (68)	36 (29,3)		
Метастазэктомия: Metastasectomy:				
до системной терапии before systemic therapy	63 (61,2)	17 (13,8)	54,946	<0,00001
после системной терапии after systemic therapy	40 (38,8)	106 (86,2)		

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ECOG — Восточная кооперативная группа исследования рака; IMDC — Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

Note. Here and in tables 2, 3: ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC — International Metastatic RCC Database Consortium.

Результаты

Показатели 3- и 5-летней ОВ больных мПКР при выполнении метастазэктомии составили 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 54–67) и 43 % (95 % ДИ 37–51) соответственно. При этом медиана ОВ – 49,6 мес (95 % ДИ 41,8–60,8) (рис. 1).

В группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC медиана ОВ составила 84,5 мес (95 % ДИ 72,2–88,8), 41,8 мес (95 % ДИ 35,7–51,5) и 20,9 мес (95 % ДИ 16,7–35,3) соответственно (рис. 2).

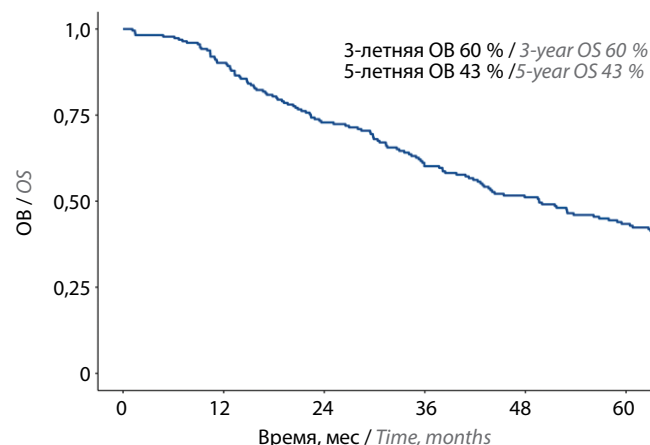


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком ($n = 226$) при выполнении метастазэктомии
Fig. 1. Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma patients ($n = 226$) when metastasectomy was performed

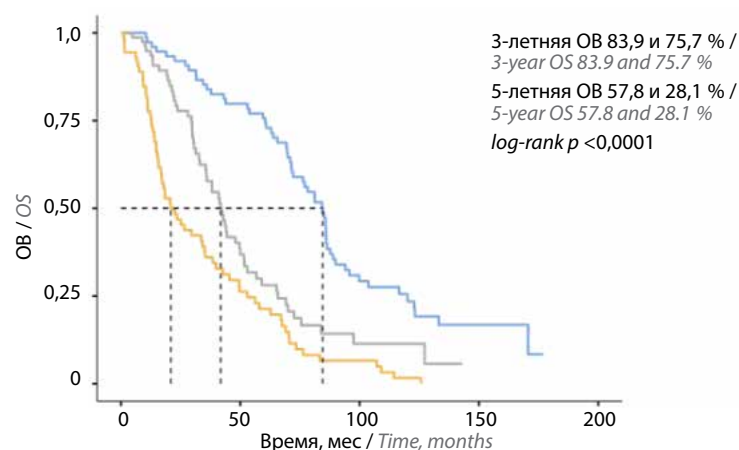
Медиана ОВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Фурману (G_1 , G_2 , G_3) составила 84,2 мес (95 % ДИ 72,2–97,4), 44 мес (95 % ДИ 35,9–57,9) и 29,5 мес (95 % ДИ 20,3–40,9) соответственно, а при синхронных и метасинхронных метастазах – 34,1 мес (95 % ДИ 26,5–49,5) и 60,8 мес (95 % ДИ 50–70,9) соответственно (рис. 3).

При этом медиана ОВ в зависимости от количества метастазов (солитарные, единичные, множественные) составила 72,2 мес (95 % ДИ 60,8–85,9), 69,8 мес (95 % ДИ 53–81,1) и 31,3 мес (95 % ДИ 28–41,2), а при отсутствии или наличии метастазов в костях – 65,7 мес (95 % ДИ 53–71,4) и 38,1 мес (95 % ДИ 29,9–49,6) соответственно (рис. 4).

Медиана ОВ при выполнении полной и неполной метастазэктомии составила 76,9 мес (95 % ДИ 70,3–86) и 28,4 мес (95 % ДИ 20,3–33,5), а при выполнении метастазэктомии до или после начала системной терапии – 31,5 мес (95 % ДИ 25,1–40,9) и 73,4 мес (95 % ДИ 69,5–85,9) соответственно (рис. 5).

Таким образом, степень дифференцировки опухоли по Фурману, тип и количество метастазов, прогноз по шкале IMDC, наличие метастазов в костях, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии статистически значимо влияли на показатели ОВ больных мПКР ($p < 0,001$).

При однофакторном анализе выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости боль-



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Благоприятный прогноз / Favorable	75	58	18	5	0
Промежуточный прогноз / Intermediate	79	22	4	0	0
Неблагоприятный прогноз / Poor	72	16	4	0	0

Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком ($n = 226$) при выполнении метастазэктомии в прогностических группах по шкале IMDC (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)
Fig. 2. Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma patients ($n = 226$) when metastasectomy was performed in the IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) prognostic groups

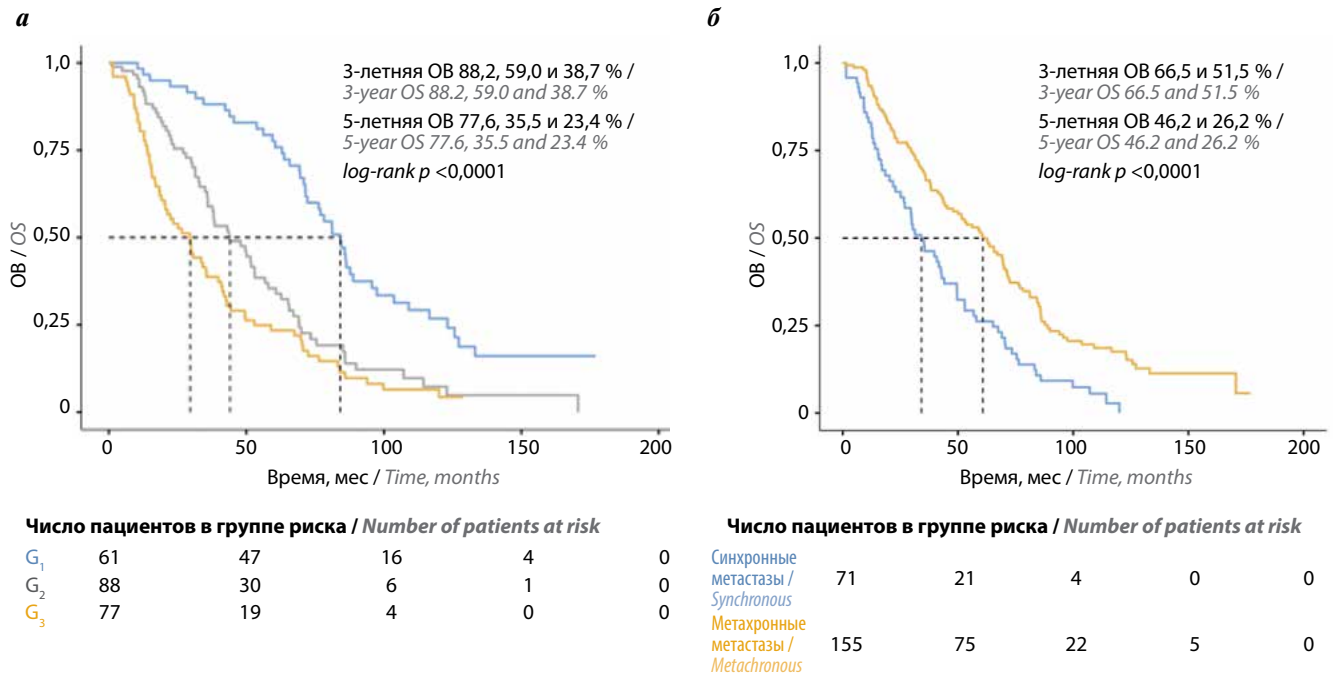


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком ($n = 226$) при выполнении метастазэктомии в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Фурману (а) и типа метастазов (б)

Fig. 3. Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma patients ($n = 226$) when metastasectomy was performed depending on the degree of tumor differentiation per Fuhrman (a) and type of metastases (б)

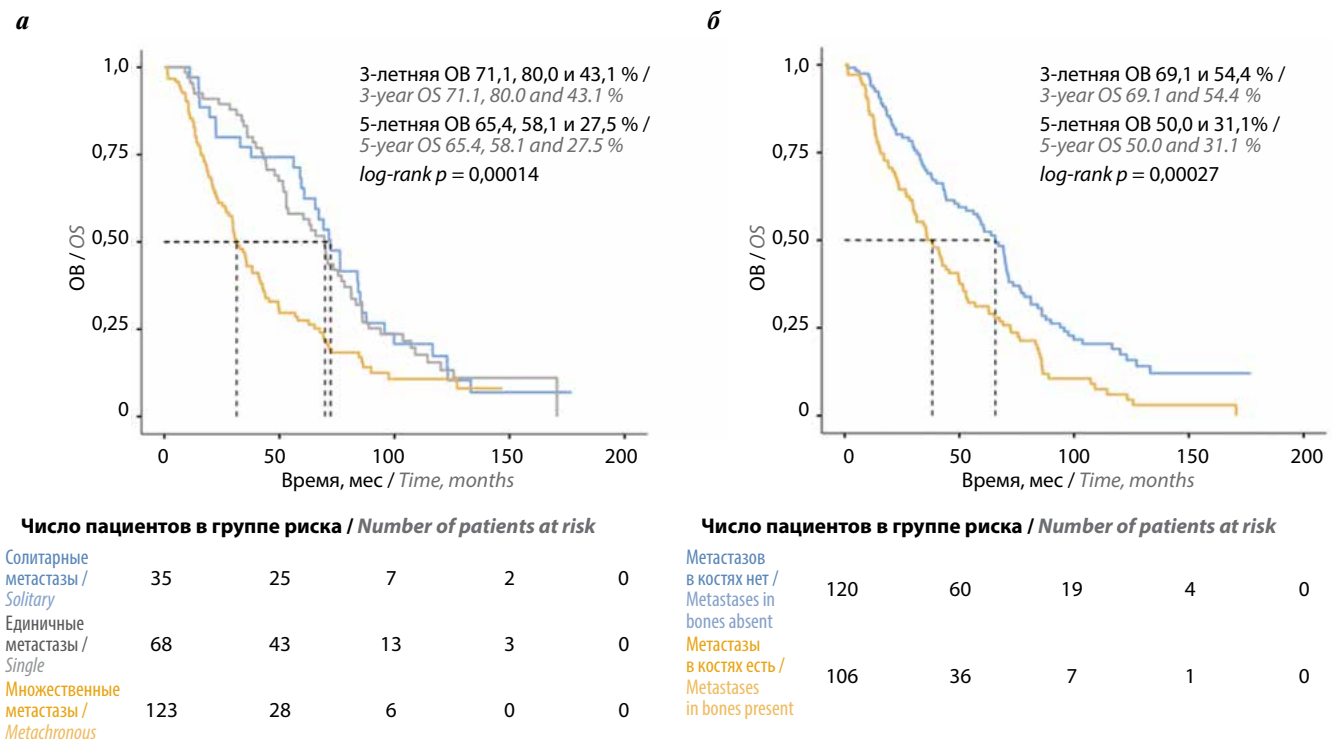


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком ($n = 226$) при выполнении метастазэктомии в зависимости от количества метастазов (а) и метастазов в костях (б)

Fig. 4. Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma patients ($n = 226$) when metastasectomy was performed depending on the number of metastases (a) and bone metastases (б)

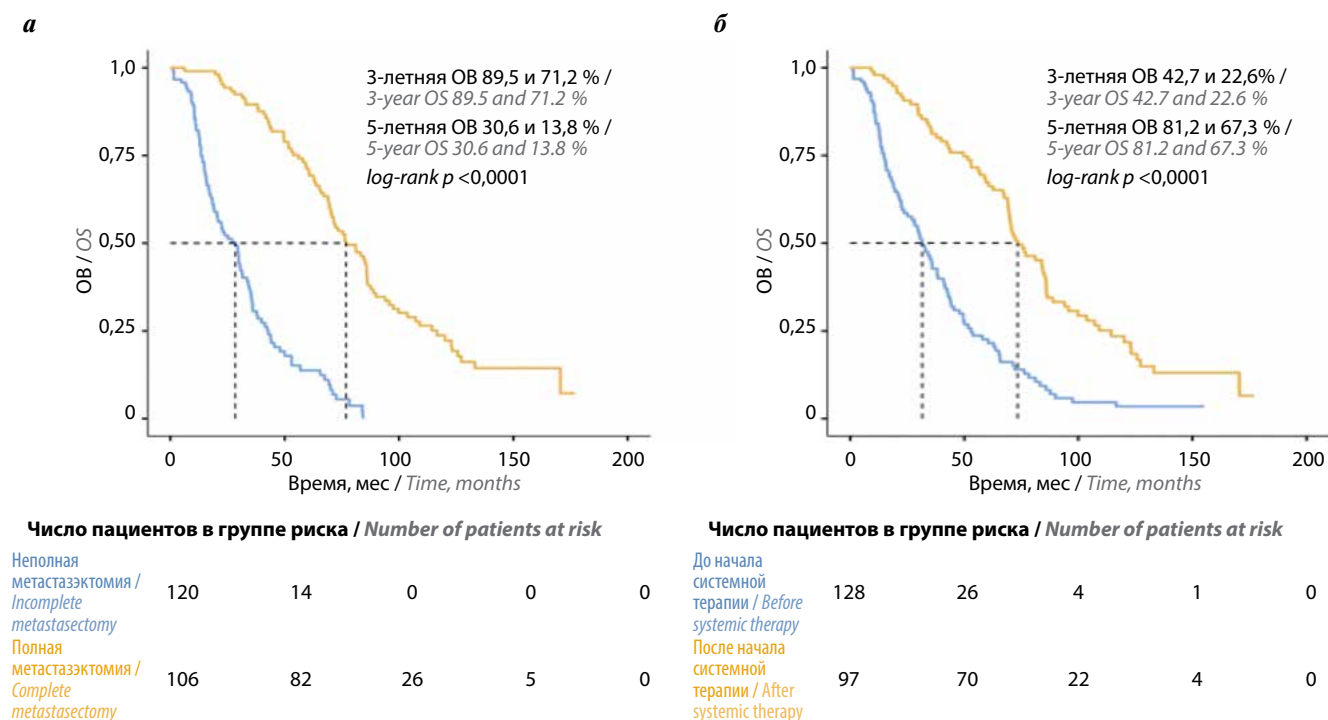


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком ($n = 226$) при выполнении метастазэктомии в зависимости от объема циторедуктивной операции (а) и при выполнении метастазэктомии до или после начала системной терапии (б)
Fig. 5. Overall survival (OS) of metastatic renal cell carcinoma patients ($n = 226$) when metastasectomy was performed depending on the volume of cytoreductive surgery (a) and when metastasectomy was performed before or after initiation of systemic therapy (b)

ных с олигометастазами рака почки оказывали прогноз по шкале IMDC ($p = 0,008$), степень дифференцировки опухоли по Фурману ($p = 0,036$), статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ($p = 0,001$), выполнение полной метастазэктомии ($p < 0,001$) и проведение метастазэктомии после начала системной терапии ($p < 0,001$). У больных с множественными метастазами ПКР прогностическими предикторами являлись прогноз по IMDC ($p < 0,001$), степень дифференцировки опухоли по Фурману ($p < 0,001$), статус по шкале ECOG ($p = 0,006$), тип метастазов ($p < 0,001$) и метастазы в костях ($p = 0,013$), проведение циторедуктивной нефрэктомии ($p = 0,017$), полной метастаз-

эктомии ($p < 0,001$) и метастазэктомии после начала системной терапии ($p < 0,001$) (табл. 2).

При многофакторном анализе выявлено, что отрицательное влияние на показатели выживаемости больных с олигометастазами рака почки оказывали прогноз по IMDC ($p = 0,001$), тип метастазов ($p < 0,001$), метастазы в головном мозге ($p = 0,001$), выполнение полной метастазэктомии ($p < 0,001$) и проведение метастазэктомии после начала системной терапии ($p < 0,001$). У больных с множественными метастазами ПКР прогностическими предикторами являлись только выполнение полной метастазэктомии ($p < 0,001$) и проведение метастазэктомии после начала системной терапии ($p = 0,005$) (табл. 3).

Таблица 2. Факторы прогноза общей выживаемости у больных с множественными и олигометастазами рака почки, подвергнутых метастазэктомии (однофакторный анализ)*

Table 2. Predictive factors for overall survival in patients with multiple and oligometastatic kidney cancer who underwent metastasectomy (single factor analysis)*

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Солидарные, единичные метастазы Solitary, single metastases	Множественные метастазы Multiple metastases
Степень дифференцировки: Differentiation grade: G ₁ G ₂ G ₃	— 2,05 (1,25–3,36; $p = 0,005$) 1,80 (1,04–3,11; $p = 0,036$)	— 2,67 (1,30–5,48; $p = 0,007$) 4,83 (2,38–9,80; $p < 0,001$)
Тип метастазов: Metastasis type: метахронные metachronous синхронные synchronous	—	0,37 (0,24–0,57; $p < 0,001$)
Статус по шкале ECOG: ECOG status: 0 1 2 3	— 1,20 (0,56–2,55; $p = 0,641$) 1,69 (0,77–3,72; $p = 0,192$) 6,66 (2,23–19,90; $p = 0,001$)	— 0,62 (0,21–1,84; $p = 0,385$) 1,89 (0,68–5,28; $p = 0,223$) 4,54 (1,55–13,28; $p = 0,006$)
Метастазы в костях Metastases in bones	—	1,72 (1,12–2,64; $p = 0,013$)
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis: благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor	— 2,57 (1,50–4,37; $p = 0,001$) 2,07 (1,21–3,53; $p = 0,008$)	— 2,09 (1,06–4,12; $p = 0,033$) 5,75 (2,87–11,52; $p < 0,001$)
Нефрэктомия: Prior nephrectomy: да yes нет no	—	2,86 (1,20–6,79; $p = 0,017$)
Объем метастазэктомии: Metastasectomy volume: неполная incomplete полная complete	— 0,18 (0,11–0,30; $p < 0,001$)	— 0,22 (0,13–0,38; $p < 0,001$)
Метастазэктомия: Metastasectomy: до системной терапии before systemic therapy после системной терапии after systemic therapy	— 0,34 (0,22–0,53; $p < 0,001$)	— 0,44 (0,28–0,71; $p = 0,001$)

*В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

*The table only presents factors with prognostic significance.

Таблица 3. Факторы прогноза общей выживаемости у больных с множественными и олигометастазами рака почки, подвергнутых метастазэктомии (многофакторный анализ)*

Table 3. Predictive factors for overall survival in patients with multiple and oligometastatic kidney cancer who underwent metastasectomy (multivariate analysis)*

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Солитарные, единичные метастазы Solitary, single metastases	Множественные метастазы Multiple metastases
Тип метастазов: Metastasis type: метахронные metachronous синхронные synchronous	— 6,77 (2,74–16,71; $p < 0,001$)	—
Метастазы: Metastases: в головном мозге in brain	— 4,19 (1,83–9,59; $p = 0,001$)	—
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis: благоприятный favorable промежуточный intermediate неблагоприятный poor	— 3,64 (1,58–8,41; $p = 0,002$) 3,77 (1,70–8,35; $p = 0,001$)	—
Объем метастазэктомии: Metastasectomy volume: неполная incomplete полная complete	— 0,20 (0,11–0,37; $p < 0,001$)	— 0,27 (0,14–0,50; $p < 0,001$)
Метастазэктомия: Metastasectomy: до системной терапии before systemic therapy после системной терапии after systemic therapy	— 0,26 (0,15–0,44; $p < 0,001$)	— 0,43 (0,24–0,78; $p = 0,005$)

*В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

*The table only presents factors with prognostic significance.

Обсуждение

В настоящее время роль метастазэктомии у больных мПМКР четко не определена [4]. С внедрением новых видов системной терапии мПМКР данная циторедуктивная операция стала выполняться чаще, поскольку у большинства пациентов наблюдался неполный ответ на системное лечение [9]. М. Sun и соавт. продемонстрировали снижение смертности от всех причин на 27 % при выполнении метастазэктомии у больных мПМКР [10]. В 2020 г. А. Dragomir и соавт. выявили, что медиана ОВ при выполнении и отсутствии метастазэктомии составила 81 и 61 мес ($p = 0,0001$) соответственно [11]. В нашем исследовании медиана ОВ составила 57 и 40 мес соответственно. В исследовании А.Ф. Fares и соавт. проведение

метастазэктомии не увеличивало ОВ пациентов группы неблагоприятного прогноза по шкале IMDC [12]. Результаты проведенного нами исследования показали, что прогноз по IMDC статически значимо влиял на показатели ОВ у больных мПМКР при выполнении метастазэктомии в широкой клинической практике ($p = 0,001$). К. Wu и соавт. продемонстрировали, что только у пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC были выявлены лучшие показатели выживаемости после метастазэктомии [13]. М. Staehler и соавт. установили, что метастазэктомия не пролонгировала показатели ОВ пациентов с синхронными метастазами и низкодифференцированными опухолями [14], что сопоставимо с данными нашего исследования. В исследовании Н. Ishihara

и соавт. медиана ОВ при полной метастазэктомии в сравнении с неполной или ее отсутствием составила 81,5 и 28,1 мес соответственно ($p < 0,0001$) [15], что также сопоставимо с нашими данными.

Многие авторы изучали влияние метастазэктомии при наличии множественных или олигометастазов рака почки [16, 17]. D.W. Langerhuizen и соавт. показали значительную разницу в показателях выживаемости у пациентов с метастазами в костях в зависимости от выполнения или отсутствия метастазэктомии [18]. В работе S. Kato и соавт. наличие метастазов в печени являлось плохим прогностическим фактором для показателей ОВ при выполнении метастазэктомии [17], что не подтвердилось данными нашего исследования.

Наше исследование имело ряд ограничений, таких как ретроспективный дизайн и некоторые различия в распределении клиничко-морфологических признаков.

Заключение

В нашей работе проведен ретроспективный анализ клиничко-морфологических прогностических факторов у 226 больных с множественными и олигометастазами рака почки, которым была выполнена метастазэктомия. Неблагоприятными прогностическими факторами в широкой клинической практике явились прогноз по IMDC, тип метастазов, проведение полной метастазэктомии и выполнение циторедуктивного вмешательства до начала системной терапии. Наши данные свидетельствуют о том, что метастазэктомия является важным компонентом мультимодального лечения больных мПКР. Для определения персонализированных показаний к выполнению данной циторедуктивной операции с учетом дополнительных факторов прогноза у больных мПКР необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
2. Doppalapudi S.K., Leopold Z.R., Thaper A. et al. Clearing up clear cell: clarifying the immuno-oncology treatment landscape for metastatic clear cell RCC. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4140. DOI: 10.3390/cancers13164140
3. Choi C.I., Kang M., Sung H.H. et al. Oncologic outcomes of cytoreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal-cell carcinoma: a single-center experience. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6):e1189–99. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.030
4. Omid S., Abufaraj M., Remzi M. Metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: when and how? *Curr Opin Urol* 2020;30(4):602–9. DOI: 10.1097/mou.0000000000000768
5. Prunty M., Bukavina L., Psutka S.P. Metastasectomy in kidney cancer: current indications and treatment approaches. *Curr Opin Support Palliat Care* 2021;15(4):266–75. DOI: 10.1097/spc.0000000000000574
6. Zhao Y., Li J., Li C. et al. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017;41:70–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.03.062
7. Ouzaid I., Capitanio U., Staehler M. et al. Surgical metastasectomy in renal cell carcinoma: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2019;2:141–9. DOI: 10.1016/j.euo.2018.08.028
8. Russo P., Synder M., Vickers A. et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Sci World J* 2007;7:982931. DOI: 10.1100/tswurol.2007.60
9. Dr Hall B., Abel E.J. The evolving role of metastasectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2020;47(3):379–88. DOI: 10.1016/j.ucl.2020.04.012
10. Sun M., Meyer C.P., Karam J.A. et al. Predictors, utilization patterns, and overall survival of patients undergoing metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1439–45. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.026
11. Dragomir A., Nazha S., Wood L.A. et al. Outcomes of complete metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma patients: the Canadian Kidney Cancer information system experience. *Urol Oncol* 2020;38(10):799.e1–10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.07.021
12. Fares A.F., Araujo D.V., Calsavara V. et al. Complete metastasectomy in renal cell carcinoma: a propensity-score matched by the International Metastatic RCC Database Consortium prognostic model. *Ecanermedscience* 2019;13:967. DOI: 10.3332/ecancer.2019.967
13. Wu K., Liu Z., Shao Y., Li X. Nomogram predicting survival to assist decision-making of metastasectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:592243. DOI: 10.3389/fonc.2020.592243
14. Staehler M., Haseke N., Zilinger E. et al. Complete remission achieved with angiogenic therapy in metastatic renal cell carcinoma including surgical intervention. *Urol Oncol* 2010;28(2):139–44. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.03.033
15. Ishihara H., Takagi T., Kondo T. et al. Prognostic impact of metastasectomy in renal cell carcinoma in the postcytokine therapy era. *Urol Oncol* 2021;39(1):77.e17–25. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.08.011
16. Kim S.H., Park W.S., Park B. et al. A retrospective analysis of the impact of metastasectomy on prognostic survival according to metastatic organs in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2019;9:413. DOI: 10.3389/fonc.2019.00413
17. Kato S., Demura S., Murakami H. et al. Clinical outcomes and prognostic factors following the surgical resection of renal cell carcinoma spinal metastases. *Cancer Sci* 2021;112(6):2416–25. DOI: 10.1111/cas.14902
18. Langerhuizen D.W., Janssen S.J., van der Vliet Q.M. et al. Metastasectomy, intralesional resection, or stabilization only in the treatment of bone metastases from renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2016;114(2):237–45. DOI: 10.1002/jso.24284

Вклад авторов

Д.В. Семенов: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Р.В. Орлова: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
В.И. Широкопад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи;
С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных;
Н.А. Карлова: анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.V. Semenov: material collection, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
R.V. Orlova: analysis of the obtained data, article editing;
V.I. Shirokorad: developing the research design, obtaining data for analysis, article editing;
S.V. Kostritskiy: material collection, analysis of the obtained data;
N.A. Karlova: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>
В.И. Широкопад / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
Н.А. Карлова / N.A. Karlova: <https://orcid.org/0000-0003-2681-6940>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» и СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department and City Clinical Oncological Dispensary.

Эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком

М.И. Волкова^{1, 2}, А.С. Калпинский³, О.А. Гончарова⁴, К.В. Меньшиков^{5, 6}, О.А. Стативко¹, Е.В. Карабина⁷, А.С. Дергунов⁸, Н.И. Польшина⁹, Е.Н. Александрова¹⁰, А.А. Лебединец¹¹, А.К. Панов¹², А.В. Султанбаев⁵, Е.А. Усынин¹³, М.В. Волконский¹⁴, В.В. Михалюк¹⁵, Р.А. Зуков^{16, 17}, Ю.В. Анжиганова^{16, 17}, М.А. Гусниев¹⁸, Е.Н. Игумнова¹⁹, С.В. Кузьмичева²⁰, И.А. Покатаев¹, А.С. Ольшанская¹, Н.И. Первакова²¹, Э.Л. Парсаданова²², Т.А. Санникова²³, А.А. Быстров¹⁴, Д.М. Дубовиченко²⁴, М.Р. Мухитова²⁵, В.А. Чубенко²⁶, К.А. Шкрет²⁷, М.Н. Горшенина²⁸, А.В. Семенов²⁹, М.К. Давлатова²⁵, А.Е. Косарева³⁰, О.А. Лутошкина¹⁹, О.А. Маслова²⁰, М.В. Махнутина³¹, А.В. Мишина³², М.Ж. Мурзалина³³, О.А. Подъячева³⁴, С.А. Калинин³⁵, О.А. Маилян³, А.Р. Сафарова²⁵, К.О. Семенова³⁶, М.А. Строкова³⁷, Е.Ю. Урашкина³⁶, О.С. Шмыгина³⁸, О.Ю. Новикова³⁹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Московский 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;

⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Республика Башкортостан, Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

⁷ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 300024 Тула, ул. Калужское шоссе, 60;

⁸ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

⁹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

¹⁰ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»; Россия, 677005 Якутск, ул. Петра Алексеева, 89/5;

¹¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 1, лит. А;

¹²ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 654041 Новокузнецк, ул. Кутузова, 25;

¹³ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10;

¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

¹⁵БУ «Нижевартовский онкологический диспансер»; Россия, 628615 Нижневартовск, ул. Спортивная, 9а;

¹⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

¹⁷КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

¹⁸ГБУ РД «Республиканский онкологический центр»; Россия, 367008 Республика Дагестан, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, 24;

¹⁹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15;

²⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

²¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35;

²²ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

²³ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85;

²⁴ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-д Обводный канал, 145, корп. 1;

²⁵ГАУЗ «Республиканский онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

²⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

²⁷ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 24»; Россия, 620085 Екатеринбург, пер. Рижский, 16;

- ²⁸ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 424037 Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22;
- ²⁹ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5;
- ³⁰ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;
- ³¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;
- ³²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;
- ³³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021 Оренбург, пр-кт Гагарина, 11;
- ³⁴ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90;
- ³⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;
- ³⁶ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;
- ³⁷ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023 Республика Крым, Симферополь, ул. Беспалова, 49А;
- ³⁸ООО «Медицинский центр «Лотос»; Россия, 454080 Челябинск, ул. Энгельса, 4;
- ³⁹КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – в рамках исследования IV фазы повторно оценить эффективность и безопасность ленватиниба с пембролизумабом у неотобранных российских пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) при медиане наблюдения, увеличившейся до 17,1 мес. Первичной целью являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО) и длительность ответа, частота и длительность контроля над опухолью, а также безопасность.

Материалы и методы. В исследование включены медицинские данные 165 пациентов с верифицированным распространенным ПКР, получавших ленватиниб с пембролизумабом в 36 центрах России с 05.02.2018 по 25.07.2024. Медиана возраста – 60 (20–76) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Доминировали пациенты с соматическим статусом ≥ 80 % по шкале Карнофски (74,6 %), светлоклеточным вариантом ПКР (93,3 %) без саркоматоидной дифференцировки (93,3 %), имевшие метакронные метастазы (50,9 %), локализующиеся в >1 органе (75,2 %), подвергнутые удалению первичной опухоли (63,0 %) и не получавшие противоопухолевой терапии (91,0 %). На момент старта терапии ленватинибом с пембролизумабом в группу благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) были классифицированы 40 (24,2 %), промежуточного – 92 (55,8 %) и неблагоприятного прогноза – 33 (20,0 %) пациента. Медиана наблюдения – 17,1 (1,5–72,9) мес.

Результаты. Медиана ВБП достигла 24,0 (18,7–29,3) мес, 17-месячная ВБП – 60,5 %. Медиана ОВ равнялась 48,9 (18,5–79,2) мес, 17-месячная ОВ – 76,1 %. ЧОО составила 46,0 %, включая 2,4 % полных ответов, частота контроля над опухолью – 92,1 %. Медиана длительности объективного ответа равнялась 16,6 (2,1–72,9) мес, контроля над опухолью – 14,3 (2,1–72,9) мес. Подтвержденная динамика изменения суммы диаметров опухолевых очагов зарегистрирована у 152 пациентов, при этом медиана изменения составила –25 % (от –100 до +29 %). Любое уменьшение суммы диаметров опухолевых очагов имело место в 69,1 % случаев. Частота любых нежелательных явлений (НЯ) составила 78,2 %, тяжелых НЯ – 24,2 % и серьезных НЯ – 9,7 %. Иммуноопосредованные НЯ развились в 17,0 % случаев и достигли III–IV степеней тяжести в 6,7 % наблюдений. Летальность от НЯ составила 1,2 %.

Заключение. По сравнению с регистрационным исследованием в реальной клинической практике у пациентов с распространенным ПКР комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивает меньшую ЧОО при сопоставимых показателях ВБП и ОВ и демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб, выживаемость, объективный ответ, безопасность

Для цитирования: Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А. и др. Эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2024;20(3):33–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-33-48>

Efficacy of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma

M.I. Volkova^{1, 2}, A.S. Kalpinskiy³, O.A. Goncharova⁴, K.V. Menshikov^{5, 6}, O.A. Stativko¹, E.V. Karabina⁷, A.S. Dergunov⁸, N.I. Polshina⁹, E.N. Aleksandrova¹⁰, A.A. Lebedinets¹¹, A.K. Panov¹², A.V. Sultanbaev⁵, E.A. Usynin¹³, M.V. Volkonsky¹⁴, V.V. Mikhalyuk¹⁵, R.A. Zukov^{16, 17}, Yu.V. Anzhiganova^{16, 17}, M.A. Gusniev¹⁸, E.N. Igumnova¹⁹, S.V. Kuzmicheva²⁰, I.A. Pokataev¹, A.S. Olshanskaya¹, N.I. Pervakova²¹, E.L. Parsadanova²², T.A. Sannikova²³, A.A. Bystrov¹⁴, D.M. Dubovichenko²⁴, M.R. Mukhitova²⁵, V.A. Chubenko²⁶, K.A. Shkre²⁷, M.N. Gorshenina²⁸, A.V. Semenov²⁹, M.K. Davlatova²⁵, A.E. Kosareva³⁰, O.A. Lutoshkina¹⁹, O.A. Maslova²⁰, M.V. Makhnutina³¹, A.V. Mishina³², M.Zh. Murzalina³³, O.A. Podyacheva³⁴, S.A. Kalinin³⁵, O.A. Mailyan³, A.R. Safarova²⁵, K.O. Semenova³⁶, M.A. Strokova³⁷, E.Yu. Urashkina³⁶, O.S. Shmygina³⁸, O.Yu. Novikova³⁹

¹City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

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

⁴Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁵Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Republic of Bashkortostan 450054, Russia;

⁶Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450008, Russia;

⁷Tula Regional Clinical Oncological Dispensary; 60 Kaluzhskoe shosse, Tula 300024, Russia;

⁸Tver Regional Clinical Oncological Dispensary; 57/37 15 let Oktyabrya, Tver 170008, Russia;

⁹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

¹⁰Yakutsk Republican Oncological Dispensary, 89/5 Petra Alekseeva, Yakutsk 677005, Russia;

¹¹Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 1, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint Petersburg 194291, Russia;

¹²M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary; 25 Kutuzova St., Novokuznetsk 654041, Russia;

¹³Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 10 Naberezhnaya reki Ushaiki St., Tomsk 634050, Russia;

¹⁴Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

¹⁵Nizhnevartovsk Cancer Dispensary; 9a Sportivnaya St., Nizhnevartovsk 628615, Russia;

¹⁶V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

¹⁷A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

¹⁸Republican Oncology Center; 24 Gaydara Gadzhieva St., Makhachkala, Republic of Dagestan 367008, Russia;

¹⁹Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Bauman St., Perm 614066, Russia;

²⁰Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

²¹M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia;

²²Sakhalin Regional Oncological Dispensary; 3 Gor'kogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

²³Perm Krai Clinical Hospital; 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia;

²⁴Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 145 Proezd Obvodnyy Kanal, Arkhangelsk 163045, Russia;

²⁵Prof. M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Republic of Tatarstan 420029, Russia;

²⁶N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²⁷Central City Clinical Hospital No. 24; 16 Rizhskiy Pereulok, Yekaterinburg 620085, Russia;

²⁸Republican Clinical Oncological Dispensary; 22 Osipenko St., Yoshkar-Ola 424037, Russia;

²⁹Ivanovo Regional Oncological Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

³⁰Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625041, Russia;

³¹Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

³²Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia;

³³Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11 Prospekt Gagarina, Orenburg 460021, Russia;

³⁴Regional Clinical Oncological Dispensary; 90 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk 432017, Russia;

³⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

³⁶Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

³⁷V.M. Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary; 49A Besspalova St., Simferopol, Republic of Crimea 295023, Russia;

³⁸Medical Center "Lotus"; 4 Engel'sa St., Chelyabinsk 454080, Russia;

³⁹Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Objective: to re-evaluate the efficacy and safety of lenvatinib with pembrolizumab in unselected Russian renal cell carcinoma (RCC) patients, included in the phase IV study, in a median follow-up extended to 17.1 months. The primary end point was progression-free survival (PFS), secondary end points were overall survival (OS), objective response rate (ORR) and duration of response (DOR), disease control rate (DCR) and its duration, as well as safety.

Materials and methods. The study included medical data of 165 patients with verified advanced RCC who received lenvatinib with pembrolizumab in 36 centers of the Russian Federation from 05.02.2018 to 25.07.2024. The median age was 60 (20–76) years, the male to female ratio was 2.3:1. The majority of patients had Karnofsky performance status $\geq 80\%$ (74.6 %), clear cell RCC (93.3 %) without sarcomatoid differentiation (93.3 %), metachronous metastases (50.9 %) localized in >1 organ (75.2 %), were nephrectomized (63.0 %) and did not receive antitumor therapy (91.0 %). At the time of lenvatinib with pembrolizumab therapy start 40 patients (24.2 %) were classified into International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) favorable prognostic group, 92 (55.8 %) in the intermediate prognostic group, and 33 (20.0 %) in the poor prognostic group. The median follow-up was 17.1 (1.5–72.9) months.

Results. The median PFS achieved 24.0 (18.7–29.3) months, 17-month PFS – 60.5 %. The median OS was 48.9 (18.5–79.2) months, 17-month OS – 76.1 %. Objective response was registered in 46.0 % of patients including 2.4 % complete responders; the DCR was 92.1 %. The median DOR was 16.6 (2.1–72.9) months, duration of disease control – 14.3 (2.1–72.9) months. Confirmed dynamics of change in the sum of tumor foci diameters was recorded in 152 patients, while the median change was –25 % (from –100 % to +29 %). Any decrease in the sum of tumor foci diameters occurred in 69.1 % of cases. The incidence of any adverse events (AE) was 78.2 %, severe AE – 24.2 %, and serious AE – 9.7 %. Immune-mediated AEs developed in 17.0 % of cases and AE grades 3–4 in 6.7 % of cases. Mortality from AEs was 1.2 %.

Conclusion. Compared with the registration study, in real-world clinical practice in patients with advanced RCC the lenvatinib with pembrolizumab provides a lower ORR with comparable PFS and OS rates and demonstrates a satisfactory safety profile.

Keywords: advanced renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab, survival, objective response, safety

For citation: Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Goncharova O.A. et al. Efficacy of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):38–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-33-48>

Введение

Комбинация леватиниба с пембролизумабом — режим предпочтения для 1-й линии терапии у больных распространенным почечно-клеточным раком (ПКР), ранее не получавших лечения, независимо от гистологического строения рака почки и группы риска International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [1, 2]. Основанием для подобных рекомендаций являются результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CLEAR, сравнивавшего иммунотаргетную терапию (ИТТ) с монотерапией тирозинкиназным ингибитором (ТКИ) сунитинибом в 1-й линии лечения светлоклеточного ПКР и продемонстрировавшего значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), а также частоты объективного ответа (ЧОО) в группе леватиниба с пембролизумабом [3, 4]. При несветлоклеточном ПКР данный режим продемонстрировал обнадеживающую ЧОО и высокие показатели ВБП и ОВ независимо от гистологического варианта рака почки у ранее не леченных больных в крупном однорукавном исследовании II фазы [5, 6]. В клинических исследованиях частота нежелательных явлений (НЯ) III степени на фоне терапии леватинибом с пембролизумабом составила 70,9–82,4 %, наиболее частыми проявлениями тяжелой токсичности являлись артериальная гипертензия и диарея [3–6].

Для оценки эффективности и безопасности леватиниба с пембролизумабом у неотобранных пациентов с распространенным ПКР инициировано российское наблюдательное исследование IV фазы. Ранее репортированы данные по безопасности комбинации при медиане наблюдения 9,6 мес [7]. Настоящая публикация, основанная на результатах второго анализа, проведенного при медиане наблюдения 17,1 мес, отражает данные по эффективности комбинации у российских больных, получающих лечение в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 36 медицинских центров России. Сбор данных проходил с 05.02.2018 по 25.07.2024. Критериями включения в исследование являлись возраст ≥ 18 лет, верифицированный местно-распространенный неоперабельный или метастатический ПКР и назначение больному пембролизумаба с леватинибом. Критериями исключения служили противопоказания для назначения пембролизумаба и/или леватиниба, указанные в инструкциях [8, 9]. Первичной целью исследования являлась ВБП, вторичными целями — ОВ, ЧОО и длительность ответа, частота и длительность контроля над опухолью, под которым подразумевали ЧОО или стабилизацию опухолевого процесса в течение ≥ 6 мес,

а также токсичность и профиль безопасности лenvатиниба с пембролизумабом. Обследование пациентов производили согласно принятой в каждом медицинском центре практике. Терапию лenvатинибом с пембролизумабом проводили в соответствии с инструкциями по применению препаратов [8, 9]. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было.

Проанализированы медицинские данные 165 больных. Медиана возраста составила 60 (20–76) лет, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. На момент старта терапии лenvатинибом с пембролизумабом соматический статус был снижен до <80 % по шкале Карнофски у 42 (25,4 %) больных. Преобладали пациенты со светлоклеточным ПКР (154 (93,3 %)) без саркоматоидной дифференцировки опухоли (154 (93,3 %)), имевшие метастазы (84 (50,9 %)), локализующиеся в >1 органе (124 (75,2 %)), подвергнутые удалению первичной опухоли (104 (63,0 %)). Наиболее распространенными локализациями метастазов являлись легкие (105 (63,6 %)) и лимфатические узлы (78 (47,3 %)). Метастатическое поражение костей скелета имело место у 52 (31,5 %), печени – у 35 (21,2 %), головного мозга – у 12 (7,3 %) больных. Один (0,6 %) пациент с поражением головного мозга получал локальное лечение метастаза в центральной нервной системе, в 11 (6,7 %) случаях проводилась только системная терапия. До старта терапии лenvатинибом с пембролизумабом 15 (9,0 %) пациентов получали системное противоопухолевое лечение. Прово-

дилось от 1 до 4 линий терапии, включавших ТКИ 1-го поколения сунитиниб или пазопаниб (11 (6,7 %)), ТКИ 2-го поколения акситиниб, кабозантиниб или лenvатиниб (7 (4,2 %)), ингибиторы PD-1 ниволумаб или пембролизумаб (9 (5,5 %)), а также анти-CTLA-4 агент ипилимумаб (3 (1,8 %)). В 150 (90,9 %) случаях ранее лекарственное лечение не проводилось. На момент инициации терапии лenvатинибом с пембролизумабом в группу благоприятного прогноза IMDC были классифицированы 40 (24,2 %), промежуточного – 92 (55,8 %) и неблагоприятного прогноза – 33 (20,0 %) пациента (табл. 1).

Все больные получали лenvатиниб перорально, в стартовой дозе 20 мг/сут и пембролизумаб в виде внутривенной инфузии в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. В 158 (95,8 %) наблюдениях было запланировано проведение терапии до прогрессирования или непереносимой токсичности, в 7 (4,2 %) случаях лечение пембролизумабом было прекращено через 2 года после старта, и пациенты продолжали терапию лenvатинибом в монорежиме.

Медицинские данные были консолидированы в виде электронных таблиц Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics. Ответ на терапию оценивали по критериям RECIST 1.1 [10]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала противоопухолевой терапии до последнего дня наблюдения

Таблица 1. Характеристика больных распространенным раком почки, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом (n = 165)

Table 1. Characteristics of the patients with advanced kidney cancer receiving the lenvatinib plus pembrolizumab combination (n = 165)

Характеристика Characteristic	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	60 (20–76)	
Мужской пол Male	116	70,3
Соматический статус <80 % по шкале Карнофски Performance status <80 % per Karnofsky scale	42	25,4
Вариант почечно-клеточного рака: Renal cell carcinoma variant:		
светлоклеточный clear cell	154	93,3
несветлоклеточный non-clear cell	11	6,7
Саркоматоидная дифференцировка опухоли Sarcomatoid differentiation of the tumor	11	6,7
Синхронные метастазы Synchronous metastases	81	49,1
Метастазы в >1 органе Metastases in >1 organ	124	75,2

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n	%
Локализация метастазов: Metastasis sites:		
легкие lungs	105	63,6
лимфатические узлы lymph nodes	78	47,3
кости bones	52	31,5
надпочечник adrenal gland	22	13,3
печень liver	35	21,2
мягкие ткани soft tissue	14	8,5
париетальная брюшина, сальник/асцит parietal peritoneum, omentum/ascites	13	7,9
головной мозг brain	12	7,3
почка контралатеральная contralateral kidney	11	6,7
поджелудочная железа pancreas	10	6,1
плевра/метастатический плеврит pleura/metastatic pleuritis	6	3,6
другая* other*	6	3,6
Удаление первичной опухоли Primary tumor resection	104	63,0
Группа прогноза IMDC: IMDC prognostic group:		
хороший favorable	40	24,2
промежуточный intermediate	92	55,8
плохой poor	33	20,0
Предшествующая терапия Previous therapy	15	7,3

*Пазухи носа – 2, глотка – 1, молочная железа – 1, щитовидная железа – 1, мочеточник – 1.

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

*Nasal sinuses – 2, pharynx – 1, breast – 1, thyroid – 1, ureter – 1.

Note. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста, для выявления независимых факторов прогноза выживаемости проводили регрессионный анализ Соx. НЯ считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. У всех пациентов регистрировали НЯ начиная с первого дня терапии до окончания периода наблюдения и оценивали их степень тяжести по классификации Common Terminology Criteria For adverse Events (CTCAE) v.4.0 [11].

Результаты

Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 17,1 (1,5–72,9) мес. Терапию ленватинибом с пембролизумабом завершили 75 (45,4 %) больных (из-за смерти – 31 (18,8 %), прогрессирования – 34 (20,6 %), непереносимой токсичности – 5 (3,0 %), по другим причинам – 5 (3,0 %)). Медиана продолжительности терапии ленватинибом с пембролизумабом во всей популяции исследования составила 12,4 (1–64) мес (у пациентов, завершивших лечение, – 17,2 (1,4–63,9) мес).
Последующую терапию получили 34 (20,6 %) больных (1 линию – 26 (15,8 %), 2 линии – 8 (4,8 %)).

В последующих линиях лечения применялись сунитиниб (4 (2,4 %)), пазопаниб (1 (0,6 %)), акситиниб (6 (3,6 %)), кабозантиниб (19 (11,5 %)), левватиниб с эверолимусом (4 (2,4 %)), ниволумаб в монорежиме (2 (1,2 %)) или с ипилимумабом (2 (1,2 %)) и эверолимус (4 (2,4 %)).

На момент завершения сбора данных 123 (74,5 %) пациента живы с метастазами, 42 (25,5 %) больных умерли: в 29 (17,6 %) случаях — от прогрессирования рака почки, в 13 (7,9 %) наблюдениях — с метастазами, без признаков прогрессирования ПКР при последнем радиологическом обследовании, от иных причин.

ЧОО составила 46,0 %, включая 2,4 % полных ответов (ПО). Частота контроля над опухолью достигла 92,1 %. Проведен анализ влияния демографических показателей, характеристик опухолевого процесса, предшествующего

лечения и показателей безопасности ИТТ на максимальный ответ. Отмечено значимое увеличение ЧОО у больных с поражением >1 органа по сравнению с больными, имевшими метастазы одной локализации (63 (50,8 %) из 124 пациентов vs. 13 (31,7 %) из 41 пациента; $p = 0,025$). Влияния других факторов на ЧОО не выявлено. Не выделены факторы прогноза достижения ПО и контроля над опухолью. Медиана длительности объективного ответа равнялась 16,6 (2,1–72,9) мес, контроля над опухолью — 14,3 (2,1–72,9) мес (табл. 2).

Подтвержденная динамика изменения суммы диаметров опухолевых очагов зарегистрирована у 152 пациентов, при этом медиана изменения составила –25 % (от –100 до +29 %). Любое уменьшение суммы диаметров опухолевых очагов имело место в 105 (69,1 %) из 152 случаев (рис. 1).

Таблица 2. Эффективность левватиниба с пембролизумабом у больных распространенным раком почки ($n = 165$)

Table 2. Effectiveness of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced kidney cancer ($n = 165$)

Характеристика эффекта Characteristic of the effect	Значение Value
Наилучший ответ на лечение, n (%): Best response to treatment, n (%): полный complete частичный partial стабилизация stabilization прогрессирование progression объективный ответ objective response контроль над опухолью tumor control	4 (2,4) 72 (43,6) 76 (46,1) 13 (7,9) 76 (46,0) 89 (92,1)
Характеристика ответа на лечение: Treatment response characteristics: длительность объективного ответа, медиана (95 % ДИ), мес objective response duration, median (95 % CI), months длительность контроля над опухолью, медиана (95 % ДИ), мес tumor control duration, median (95 % CI), months	16,6 (2,1–72,9) 14,3 (2,1–72,9)
Беспрогрессивная выживаемость: Progression-free survival: медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months 17-месячная, % at 17 months, %	24,0 (18,7–29,3) 60,5
Общая выживаемость: Overall survival: медиана (95 % ДИ), мес median (95 % CI), months 17-месячная, % at 17 months, %	48,9 (18,5–79,2) 76,1

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Note. CI — confidence interval.

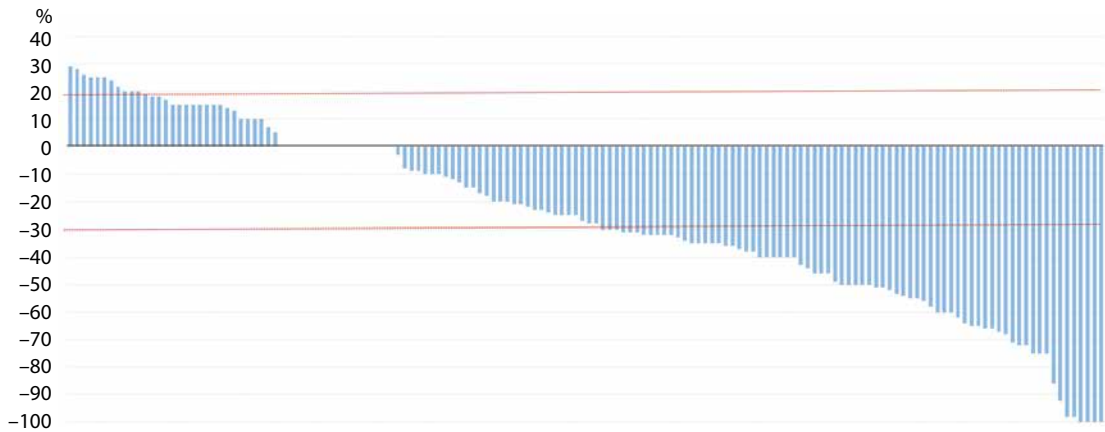


Рис. 1. Максимальное изменение суммы диаметров целевых очагов у больных распространенным раком почки, получавших леватиниб с пембролизумабом, по сравнению с исходной

Fig. 1. Maximal change in the sum of the longest diameters of the target lesions in patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab compared to the baseline

Медиана ВБП достигла 24,0 (18,7–29,3) мес, 17-месячная ВБП составила 60,5 %. Проведен анализ зависимости ВБП от демографических показателей, характеристик опухолевого процесса, предшествующего лечения, безопасности и максимального ответа на ИТТ. В однофакторном анализе отмечено значимое снижение ВБП у пациентов с метастазами в печени ($p = 0,003$) и головном мозге ($p = 0,006$), больных с любыми НЯ ($p = 0,011$), а также при отсутствии объективного ответа на терапию леватинибом с пембролизумабом ($p < 0,0001$). Выявлена тенденция к ухудшению показателей ВБП при соматическом статусе < 80 % по шкале Карнофски

($p = 0,054$), у больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC ($p = 0,094$), а также при перерывах в терапии пембролизумабом ($p = 0,059$). В многофакторном анализе, исключившем взаимосвязанные факторы риска, выделенные в однофакторном анализе, подтверждено независимое неблагоприятное влияние на ВБП метастазов в печени (отношение шансов (ОШ) 2,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–4,4; $p = 0,002$) и головном мозге (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,5–6,4; $p = 0,002$), любых НЯ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,1–6,2; $p = 0,024$) и недостигнутого объективного/полного ответа на лечение (ОШ 2,1; 95 % ДИ 1,4–3,0; $p < 0,0001$) (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком почки, получавших леватиниб с пембролизумабом

Table 3. Prognostic factors of survival in patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Медиана (95 % ДИ) Median (95 % CI)	p	ОШ (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Значимость Significance
Факторы прогноза выживаемости без прогрессирования Progression-free survival prognostic factors				
Соматический статус, шкала Карнофски: Performance status, Karnofsky scale:				
≥80 %	25,9 (19,3–32,5)	0,054	—	—
<80 %	16,4 (6,5–26,4)			
Группа риска IMDC: IMDC risk group:				
благоприятный favorable	32,0 (18,2–45,8)	0,094	—	—
промежуточный и плохой intermediate and poor	23,7 (16,8–30,7)			
Метастазы в печени: Liver metastases:				
нет no	25,9 (19,3–32,6)	0,003	2,479 (1,411–4,353)	0,002
да yes	13,9 (9,6–28,2)			

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Медиана (95 % ДИ) Median (95 % CI)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Значимость Significance
Метастазы в головном мозге: Brain metastases: нет no да yes	25,9 (19,5–32,3) 8,2 (2,4–14,1)	0,006	3,084 (1,489–6,384)	0,002
Любые НЯ: Any AEs: нет no да yes	НД NR 23,9 (18,5–29,4)	0,011	2,648 (1,137–6,164)	0,024
Перерыв в терапии пембролизумабом*: Break in pembrolizumab therapy*: нет no да yes	25,9 (19,3–32,6) 11,2 (0,0–31,7)	0,059	—	—
Максимальный ответ: Best response: полный complete частичный partial стабилизация stabilization прогрессирование progression	НД NR 35,9 (19,1–52,8) 23,9 (16,5–31,4) 9,5 (5,2–13,9)	<0,0001	2,045 (1,399–2,990)	<0,0001
Факторы прогноза общей выживаемости Overall survival prognostic factors				
Метастазы в печени: Liver metastases: нет no да yes	48,9 (18,5–79,3) НД NR	0,066	—	—
Метастазы в головном мозге: Brain metastases: нет no да yes	48,9 (18,6–79,2) 30,9 (4,0–НД) 30,9 (4,0–NR)	0,023	4,437 (1,717–11,467)	0,002
Тяжелые НЯ*: Severe AEs*: нет no да yes	48,9 (11,2–86,6) 29,3 (5,9–52,8)	0,013	—	—
Серьезные НЯ: Serious AEs: нет no да yes	48,9 (7,7–90,1) 29,3 (9,6–49,1)	0,038	2,311 (1,119–4,774)	0,024

Окончание табл. 3
End of table 3

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Медиана (95 % ДИ) Median (95 % CI)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Значимость Significance
Иммуноопосредованные НЯ*: Immune-related AEs*: нет no да yes	48,9 (20,0–77,8) НД NR	0,012	—	—
Максимальный ответ: Best response: контроль над опухолью tumor control прогрессирование progression	48,9 (18,5–79,2) НД NR	0,016	1,602 (1,029–2,492)	0,037

*Не включался в многофакторный анализ как взаимосвязанный и зависимый от другого фактора.
Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; НЯ – нежелательные явления; НД – не достигнута.
*Not included into the multivariate analysis as coupled and dependent on another factor.
Note. CI – confidence interval; HR – hazard ratio; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; AEs – adverse events; NR – not reached.

Медиана ОВ составила 48,9 (18,5–79,2) мес, 17-месячная ОВ равнялась 76,1 %. Проведен анализ зависимости ОВ от демографических показателей, характеристик опухолевого процесса, предшествующего лечения, безопасности и максимального ответа на ИТТ. В однофакторном анализе отмечено значимое снижение ОВ у пациентов с метастазами в головном мозге ($p = 0,023$), больных с тяжелыми НЯ ($p = 0,013$), серьезными НЯ ($p = 0,038$), иммуноопосредованными НЯ (ИОНЯ) ($p = 0,012$), а также при отсутствии контроля над опухолью, достигнутого в процессе терапии ленватинибом с пембролизумабом ($p = 0,016$). Отмечена тенденция к ухудшению показателей ОВ при метастазах в печени ($p = 0,066$). В многофакторном анализе подтверждено независимое неблагоприятное влияние на ОВ метастазов в головном мозге (ОШ 4,4; 95 % ДИ 1,7–11,5; $p = 0,002$), серьезных НЯ (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,1–4,8; $p = 0,024$) и отсутствия контроля над опухолью (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1,0–2,5; $p = 0,037$) (см. табл. 3, рис. 3).

У 11 больных с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли ЧОО составила 27,3 % (3 из 11 пациентов) при частоте ПО 0 %; частота контроля над опухолью – 100 %. Медиана ВБП равнялась 13,9 (95 % ДИ 2,7–не достигнута (НД)) мес, медиана ОВ не достигнута, 17-месячная ОВ составила 53,0 %.

Среди 11 пациентов с несветлоклеточным ПКР ЧОО составила 54,5 % (6 из 11 больных) при частоте

ПО 0 %; контроль над опухолью был достигнут во всех наблюдениях. Медиана ВБП равнялась 18,0 (95 % ДИ 10,4–25,6) мес, ОВ – 24,0 (95 % ДИ 2,3–45,7) мес.

У 15 больных, получавших ленватиниб с пембролизумабом во 2-й и последующих линиях лечения, ЧОО составила 40,0 % (6 из 15 пациентов). ПО не зарегистрировано. Контроль над опухолью достигнут у 14 (93,3 %) из 15 больных. Медиана ВБП равнялась 16,2 (95 % ДИ 5,7–26,7) мес, ОВ – 30,9 (95 % ДИ 2,9–НД) мес.

Данные о безопасности и токсичности ленватиниба с пембролизумабом при медиане наблюдения за популяцией исследования 9,6 мес опубликованы ранее [7]. При увеличении медианы наблюдения за пациентами на 7,5 мес не выявлено изменения структуры НЯ при нарастании их частоты и степени тяжести. При анализе второго среза данных исследования частота любых НЯ составила 78,2 %, тяжелых НЯ – 24,2 % и серьезных НЯ – 9,7 %. ИОНЯ развились в 17,0 % случаев и достигли III–IV степеней тяжести в 6,7 % наблюдений. Летальность от НЯ составила 1,2 %. Редукция дозы ленватиниба потребовалась 26,7 %, перерыв в терапии ленватинибом – 16,4 %, отмена только ленватиниба – 0,6 % пациентов. Перерыв в терапии пембролизумабом применяли в 10,9 % случаев, отмена только пембролизумаба не потребовалась ни в одном наблюдении. Оба препарата комбинации были отменены 10,3 % больных (табл. 4).

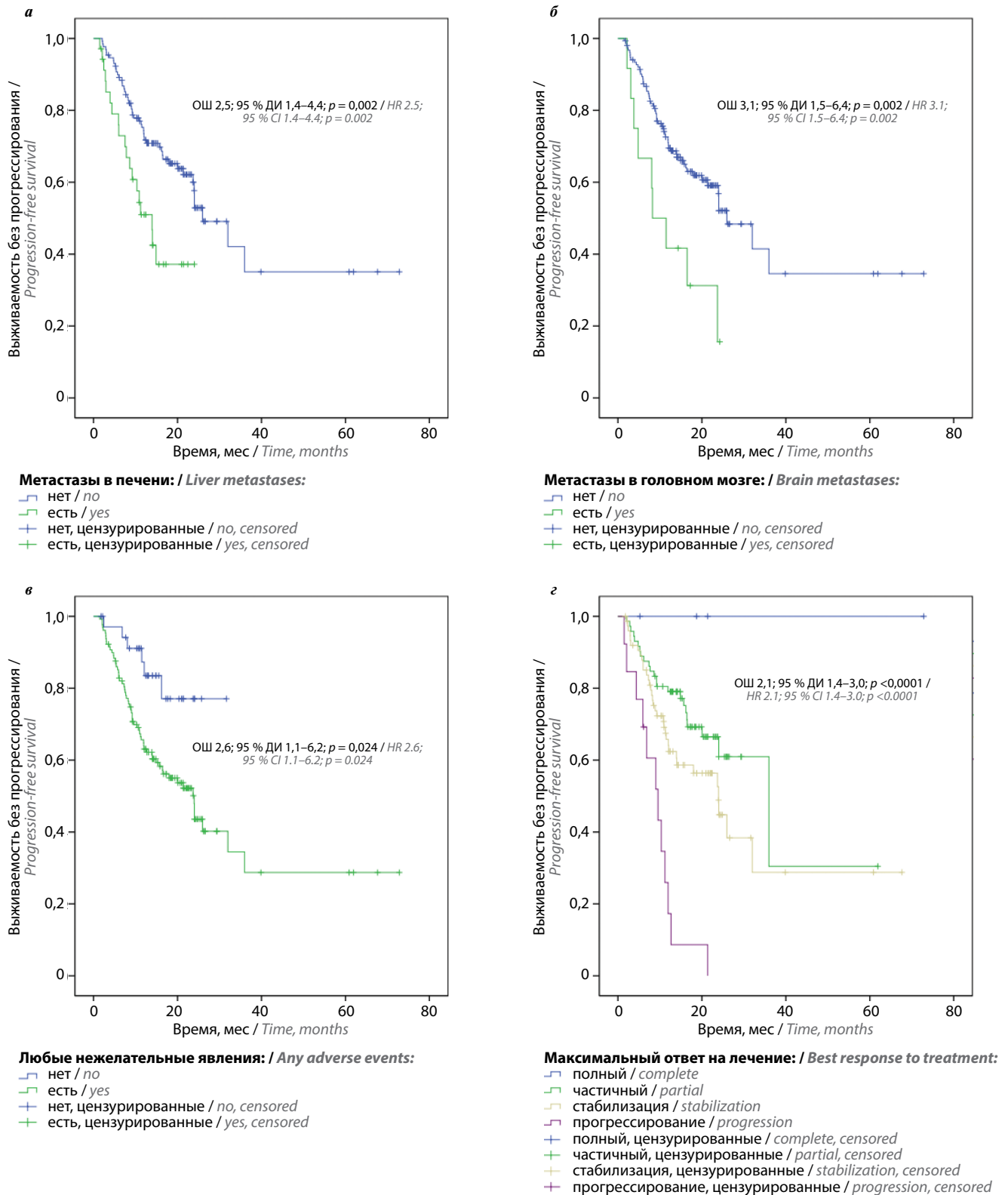


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных распространенным раком почки, получавших леватиниб с пембролизумабом, в зависимости от: а — наличия метастазов в печени; б — наличия метастазов в головном мозге; в — развития любых нежелательных явлений; г — максимального ответа на терапию. Здесь и на рис. 3: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Fig. 2. Progression-free survival in patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab depending on: а — presence of metastases in the liver; б — presence of metastases in the brain; в — development of any adverse events; г — best response to therapy. Here and in Fig. 3: HR — hazard ratio; CI — confidence interval

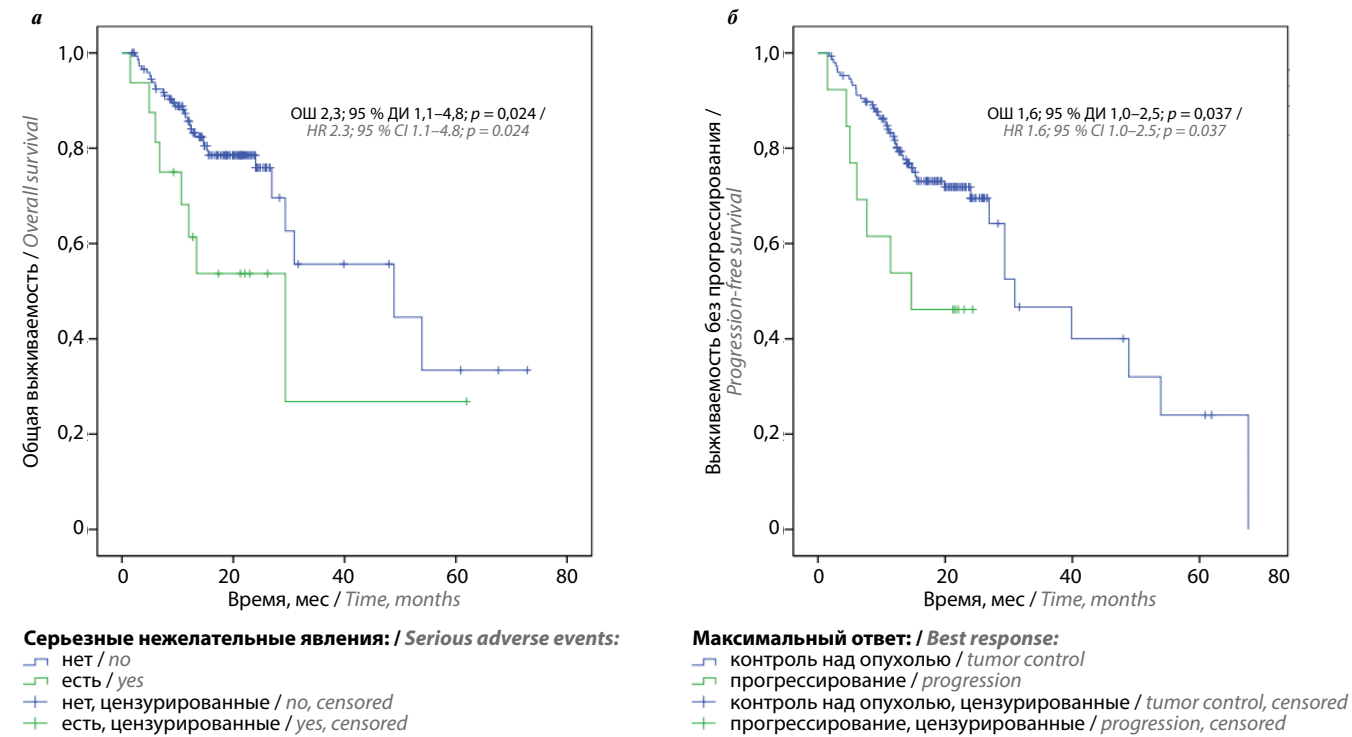


Рис. 3. Общая выживаемость больных распространенным раком почки, получавших лenvатиниб с пембролизумабом, в зависимости от: а — развития серьезных нежелательных явлений; б — максимального ответа на терапию
Fig. 3. Overall survival of patients with advanced kidney cancer receiving lenvatinib plus pembrolizumab depending on: a — development of serious adverse events; б — best response to therapy

Таблица 4. Безопасность терапии лenvатинибом с пембролизумабом у больных распространенным почечно-клеточным раком
Table 4. Safety of lenvatinib + pembrolizumab therapy in patients with advanced renal cell carcinoma

Показатель безопасности Safety characteristic	n	%	Показатель безопасности Safety characteristic	n	%
Любые НЯ Any AE	129	78,2	Перерыв в лечении лenvатинибом Break in lenvatinib therapy	27	16,4
Тяжелые НЯ Severe AE	40	24,2	Отмена только лenvатиниба из-за НЯ Cancellation of only lenvatinib due to AE	1	0,6
Серьезные НЯ Serious AE	16	9,7	Перерыв в лечении пембролизумабом из-за НЯ Break in pembrolizumab therapy due to AE	18	10,9
Иммуноопосредованные НЯ Immune-related AE	28	17,0	Отмена только пембролизумаба из-за НЯ Cancellation of only pembrolizumab due to AE	0	0,0
Тяжелые иммуноопосредованные НЯ Severe immune-related AE	11	6,7	Отмена комбинации из-за НЯ Cancellation of the combination due to AE	17	10,3
Смерть из-за НЯ Death due to AE	2	1,2			
Редукция дозы лenvатиниба: Lenvatinib dose reduction:	44	26,7			
1-й уровень 1 st level	30	18,2			
2-го уровня 2 nd level	8	4,8			
3-го уровня 3 rd level	6	3,6			

Примечание. НЯ — нежелательные явления.
Note. AE — adverse event.

Обсуждение

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии распространенного ПКР изучалась в двух исследованиях, включавших больных светлоклеточной почечно-клеточной карциномой (РКИ III фазы CLEAR) [3, 4] и пациентов с несветлоклеточным раком почки (клиническое исследование II фазы KEYNOTE-B61) [5, 6]. В трехрукавном РКИ CLEAR ($n = 1069$) ленватиниб в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом сравнивали с сунитинибом. При медиане наблюдения 49,8 мес ИТТ по сравнению с монотерапией ТКИ обеспечивала статистически и клинически значимое увеличение ВБП (23,9 vs. 9,2 мес; ОШ 0,47; 95 % ДИ 0,38–0,57) и ОВ (53,7 vs. 54,3 мес; ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99), а также беспрецедентный рост ЧОО (71,3 % vs. 36,7 %), включая частоту ПО (18,3 % vs. 4,8 %) [3, 4]. В исследовании KEYNOTE-B61 у пациентов с несветлоклеточным ПКР ($n = 158$), получавших ленватиниб с пембролизумабом, ЧОО достигла 50,6 % при частоте ПО 8,2 %, медиана ВБП составила 17,9 мес, медиана ОВ не достигнута при 18-месячной ОВ 72,5 %. Эффективность режима не зависела от гистологического варианта несветлоклеточного ПКР [5, 6].

Мы провели анализ эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом у 165 больных, получавших лечение в условиях реальной клинической практики. По сравнению с группой ИТТ в РКИ III фазы [3] популяция наших пациентов характеризовалась большей долей больных с низким соматическим статусом (25,4 %), неудаленной первичной опухолью (27,0 %), относящихся к группе плохого прогноза IMDC (20,0 %). Кроме того, в реальной практике терапию ленватинибом с пембролизумабом получали пациенты с несветлоклеточным ПКР (6,7 %), больные с метастазами в головном мозге (7,3 %), а также пациенты, ранее получавшие системную противоопухолевую терапию, в том числе — с включением препаратов изучавшейся комбинации (7,3 %).

В нашей серии наблюдений при недостаточной медиане наблюдения, составившей на момент второго среза данных 17,1 мес, медиана ВБП достигла 24,0 мес, что соответствует результатам РКИ III фазы [3, 4]. Ожидаемо, что подгрупповой анализ продемонстрировал влияние исходных характеристик пациентов на показатели ВБП, которые оказались ниже у лиц с низким соматическим статусом, в группах промежуточного и плохого прогноза IMDC, а также у больных с метастазами в печени и головном мозге. Интересно, что прогностически неблагоприятная локализация метастазов, в отличие от группы риска IMDC, оказывала независимое влияние на ВБП больных ПКР в многофакторном анализе.

Медиана ОВ наших пациентов составила 48,9 мес, что не противоречит данным РКИ CLEAR [3, 4]. Даже при малых сроках наблюдения неблагоприятное вли-

яние метастазов в печени и головном мозге на ВБП успешно транслировалось в снижение показателей ОВ. При этом поражение центральной нервной системы оказалось независимым фактором риска ОВ.

Мы отметили значимое независимое влияние глубины ответа на терапию пембролизумабом с ленватинибом на ВБП и ОВ. При малых сроках наблюдения зарегистрировано пошаговое достоверное снижение ВБП у пациентов, не достигших ПО, частичного ответа и стабилизации. Для ОВ независимым фактором неблагоприятного прогноза являлось отсутствие контроля над опухолью, достигнутого в процессе терапии. Это не противоречит ранее опубликованным результатам post-hoc-анализа CLEAR, свидетельствующим о достоверном увеличении ОВ по мере нарастания глубины ответа на ИТТ [4].

Несомненный вклад в ОВ последующего лечения позволяет полагаться на время без прогрессирования на фоне 2-й линии терапии (ВБП2) как на суррогатный показатель, отражающий влияние 1-й линии лечения на общую продолжительность жизни. Так, в РКИ CLEAR, в котором 51,0 % больных, выбывших из рукава ИТТ, и 68,9 % пациентов, завершивших лечение сунитинибом, получили 2-ю и последующие линии терапии, ВБП2 составила 43,3 и 25,9 мес соответственно (ОШ 0,63; 95 % ДИ 0,51–0,77) [4]. Недостаточные сроки наблюдения (17,1 мес) и малая доля наших больных, получивших последующее лечение (20,6 %) после завершения терапии ленватинибом с пембролизумабом, пока не позволили провести аналогичный анализ.

ЧОО у неотобранных больных оказалась существенно ниже, чем в регистрационном исследовании [3], и равнялась 46,0 % при частоте ПО 2,4 %. Любое уменьшение суммы диаметров таргетных очагов по сравнению с исходной зарегистрировано у 69,1 % пациентов. Тем не менее, частота контроля над опухолью была высокой и достигла 92,1 %, что не противоречит данным РКИ CLEAR (95,1 %) [3]. Возможным объяснением более низкой ЧОО в нашем исследовании могут служить как прогностически неблагоприятные исходные характеристики больных наряду с высокой долей пациентов, имевших неизмеряемые очаги (метастазы в костях — 31,5 %, опухолевый асцит — 7,9 %, опухолевый плеврит — 3,6 %), так и нарушения протокола оценки объективного ответа в широкой практике. Мы отметили значимое увеличение ЧОО у больных с мультиорганным поражением по сравнению с пациентами, имевшими метастазы в одном органе ($p = 0,025$).

Медиана длительности объективного ответа у наших пациентов составила 16,6 мес, в регистрационном исследовании этот показатель достиг 26,7 мес. Возможно, истинная разница между полученными результатами меньше, так как в нашей серии наблюдений терапию продолжают получать 54,6 % больных, что значимо больше, чем 16,7 % в рукаве ИТТ CLEAR [3, 4], а различие

медиан продолжительности завершенной терапии между исследованием реальной практики и РКИ гораздо меньше (17,2 и 22,6 мес [3, 4] соответственно).

Некоторый интерес представляют также результаты лечения пациентов особых подгрупп. Так, у 11 больных с саркоматоидной дифференцировкой ПКР при низкой ЧОО (27,3 %) медиана ВБП достигла 13,9 мес, а 17-месячная ОВ составила 53 %. Эти результаты сопоставимы с данными субанализа РКИ CLEAR, согласно которым медианы ВБП и ОВ больных данной категории составили 11,1 и 41,0 мес соответственно [4].

В небольшой ($n = 11$) подгруппе наших пациентов с несветлоклеточным ПКР ЧОО и частота контроля над опухолью равнялись 54,5 и 100 % соответственно, медиана ВБП достигла 18,0 мес, медиана ОВ – 24 мес. Эти результаты сопоставимы с данными исследования KEYNOTE-B61 (50,6 и 82,3 %, 17,9 мес и НД при медиане наблюдения 22,8 мес соответственно) [6].

Ленватиниб с пембролизумабом у наших пациентов с резистентным ПКР ($n = 15$) продемонстрировал удовлетворительную эффективность (ЧОО – 40,0 %, медиана ВБП – 16,2 мес, медиана ОВ – 30,9 мес). В исследовании I/IIb фазы ленватиниб с пембролизумабом у больных распространенным раком почки, ранее получавших противоопухолевую терапию, обеспечивал сходные результаты: ЧОО при использовании комбинации после ТКИ составила 52,9 %, после лечения ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа – 58,7 %, медиана ВБП в данных подгруппах пациентов равнялась 11,8 и 11,6 мес соответственно, медиана ОВ – 30,3 и 32,1 мес соответственно [12]. Некоторые ретроспективные исследования также подтверждают приемлемую эффективность различных режимов ИТТ в последующих линиях лечения ПКР: в серии, включившей 17 больных с резистентным раком почки, ЧОО составила 29,4 %, частота контроля над опухолью – 64,7 %, медиана ВБП – 18,4 мес [13]. Тем не менее, для широкого применения данного подхода в реальной практике необходимо подтверждение его эффективности и безопасности в РКИ.

Ранее нами были опубликованы и обсуждены данные по токсичности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом у наших пациентов при медиане наблюдения 9,6 мес [7]. При увеличении медианы наблюдения на 7,5 мес мы не зарегистрировали новых [7] и ранее не описанных в литературе НЯ [3–6]. Отмечено увеличение частоты любых репортированных НЯ с 72,2 до 78,2 %, тяжелых НЯ – с 17,2 до 24,2 %, серьезных НЯ – с 6,0 до 9,7 %, ИОНЯ – с 15,9 до 17,0 % и тяжелых ИОНЯ – с 4,6 до 6,7 %. За период дополнитель-

ного наблюдения за больными зарегистрировано 2 (1,2 %) фатальных НЯ. Закономерно, что в связи с нарастанием частоты тяжелых и серьезных НЯ отмечено увеличение частоты редукций дозы ТКИ (с 21,2 до 26,7 %) и перерывов в терапии ленватинибом (с 13,9 до 26,7 %) и/или пембролизумабом (с 9,9 до 10,9 %), а также отмены ИТТ из-за токсичности (с 6,6 до 10,3 %) [7]. Тем не менее, профиль безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом в широкой практике остается более благоприятным, чем в регистрационном исследовании, в рамках которого частота любых НЯ достигла 99 %, тяжелых НЯ – 84,9 %, НЯ V степени – 4,5 %, включая ассоциированные с лечением НЯ V степени – 1,1 % [3, 4].

Мы провели анализ влияния любых, тяжелых, серьезных НЯ и ИОНЯ, а также редукций дозы ТКИ, перерывов в лечении препаратами комбинации и отмены терапии из-за НЯ на показатели эффективности лечения. Зависимости ЧОО и ПО от указанных факторов не выявлено. Отмечено снижение ВБП при развитии любых НЯ и перерывах в терапии пембролизумабом, при этом независимое влияние на ВБП оказывали именно НЯ. Негативный вклад в показатели ОВ вносили тяжелые, серьезные НЯ и ИОНЯ. Независимым влиянием на ОВ обладали серьезные НЯ, которые привели к смерти 1,2 % пациентов. Взаимосвязи НЯ и прогноза больных, получающих ТКИ и терапию ингибиторами контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа, посвящен ряд публикаций, отражающих значимое улучшение показателей эффективности лечения при развитии тяжелой токсичности независимо от отмены терапии [14–16]. В доступной нам литературе мы не обнаружили работ, касающихся прогностического значения показателей безопасности ИТТ у больных ПКР. Однако токсичность комбинации ленватиниба с пембролизумабом при эндометриальной карциноме и раке шейки матки являлась предиктором ответа на терапию [17]. Полученные нами результаты о негативном влиянии токсичности на эффективность ИТТ ПКР имеют низкий уровень доказательности и требуют подтверждения при больших сроках наблюдения.

Заключение

Таким образом, по сравнению с регистрационным исследованием в реальной клинической практике у пациентов с распространенным ПКР комбинация ленватиниба с пембролизумабом обеспечивает меньшую ЧОО при сопоставимых показателях ВБП и ОВ и демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2023;13(3s2):609–19.
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Practical guidelines on drug treatment of renal cell carcinoma. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines 2023;13(3s2):609–19. (In Russ.).
2. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kidney Cancer – v.1.2025. July 1, 2024.
3. 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
4. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. J Clin Oncol 2024;42(11):1222–8.
DOI: 10.1200/JCO.23.01569
5. Albiges L., Gurney H., Atduv V. et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2023;24(8):881–91.
DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00276-0
6. Voss M., Gurney H., Atduv V. et al. ASCO GU 2024: First-line pembrolizumab plus lenvatinib for non-clear cell RCC: extended follow-up of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. Lancet Oncol 2023;24(8):881–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00276-0
7. Волкова М.И., Калпинский А.С., Гончарова О.А. и др. Токсичность и безопасность комбинации левватиниба с пембролизумабом у больных распространенным почечноклеточным раком. Современная онкология 2024;26(1):39–47.
Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Goncharova O.A. et al. Toxicity and safety of the combination of lenvatinib with pembrolizumab in patients with advance renal cell cancer. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2024;26(1):39–47. (In Russ.).
8. Инструкция по медицинскому применению препарата левватиниб. Регистрационный номер: ЛП-003398-060720. Lenvatinib instructions for use. Registration number: ЛП-003398-060720. (In Russ.).
9. Инструкция по медицинскому применению препарата пембролизумаб. Регистрационный номер: ЛП-008684, 2022.
Pembrolizumab instructions for use. Registration number: ЛП-008684, 2022. (In Russ.).
10. 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
11. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed) 2021;112(1):90–2. DOI:10.1016/j.ad.2019.05.00
12. Lee C.H., Yogesh Shah A., Rao A. et al. Final database lock results of the phase 2 cohort of lenvatinib + pembrolizumab for progressive disease after a PD-1/PD-L1-containing therapy in metastatic clear cell renal cell carcinoma. Oncologist 2023;28(Suppl 1):S3–4.
13. Hamamoto S., Tasaki Y., Morikawa T. et al. Efficacy and safety of immuno-oncology plus tyrosine kinase inhibitors as late-line combination therapy for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Med 2024;13(12):3365. DOI: 10.3390/jcm13123365
14. Liu Y., Zhou L., Chen Y. et al. Hypertension as a prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol 2019;19(1):49. DOI: 10.1186/s12894-019-0481-5
15. Волкова М.И., Калпинский А.С., Меньшиков К.В. и др. Эффективность и безопасность кабозантиниба у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: российское многоцентровое наблюдательное исследование. Онкоурология 2023;19(1):46–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60
Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Men'shikov K.V. et al. Efficacy and safety of cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma patients: Russian multicenter observational study. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):46–60. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-46-60
16. Ikeda T., Ishihara H., Nemoto Y. et al. Prognostic impact of immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab. Urol Oncol 2021;39(10):735.e9–5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.05.012
17. Haight P.J., Brown M.D., Espelien B.M. et al. Predictors of toxicity and response to treatment with lenvatinib and pembrolizumab in patients with gynecologic malignancy. Presented at: Society of Gynecologic Oncology Winter Meeting; January 25–27, 2024; Olympic Valley, CA. Poster 509234.

Вклад авторов

М.И. Волкова, А.С. Калпинский, О.А. Гончарова, К.В. Меньшиков, О.А. Стативко, Е.В. Карабина, А.С. Дергунов, Н.И. Польшина, Е.Н. Александрова, А.А. Лебединец, А.К. Панов, А.В. Султанбаев, Е.А. Усынин, М.В. Волконский, В.В. Михалюк, Р.А. Зуков, Ю.В. Анжиганова, М.А. Гусниев, Е.Н. Игумнова, С.В. Кузьмичева, И.А. Покатаев, А.С. Ольшанская, Н.И. Первакова, Э.Л. Парсаданова, Т.А. Санникова, А.А. Быстров, Д.М. Дубовиченко, М.Р. Мухитова, В.А. Чубенко, К.А. Шкрет, М.Н. Горшенина, А.В. Семенов, М.К. Давлатова, А.Е. Косарева, О.А. Лутюшкина, О.А. Маслова, М.В. Махнутина, А.В. Мишина, М.Ж. Мурзалина, О.А. Подьячева, С.А. Калинин, О.А. Маилян, А.Р. Сафарова, К.О. Семенова, М.А. Строкова, Е.Ю. Урашкина, О.С. Шмыгина, О.Ю. Новикова: сбор данных и участие в написании текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova, A.S. Kalpinskiy, O.A. Goncharova, K.V. Menshikov, O.A. Stativko, E.V. Karabina, A.S. Dergunov, N.I. Polshina, E.N. Aleksandrova, A.A. Lebedinets, A.K. Panov, A.V. Sultanbaev, E.A. Usynin, M.V. Volkonsky, V.V. Mikhalyuk, R.A. Zukov, Yu.V. Anzhiganova, M.A. Gusniev, E.N. Igumnova, S.V. Kuzmicheva, I.A. Pokataev, A.S. Olshanskaya, N.I. Pervakova, E.L. Parsadanova, T.A. Sannikova, A.A. Bystrov, D.M. Dubovichenko, M.R. Mukhitova, V.A. Chubenko, K.A. Shkret, M.N. Gorshenina, A.V. Semenov, M.K. Davlatova, A.E. Kosareva, O.A. Lutoshkina, O.A. Maslova, M.V. Makhnutina, A.V. Mishina, M.Zh. Murzalina, O.A. Podyacheva, S.A. Kalinin, O.A. Mailyan, A.R. Safarova, K.O. Semenova, M.A. Strokov, E.Yu. Urashkina, O.S. Shmygina, O.Yu. Novikova: data collection and participation in writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
О.А. Гончарова / O.A. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-6322-7144>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
О.А. Стативко / O.A. Stativko: <https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>
Н.И. Польшина / N.I. Polshina: <https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
М.В. Волконский / M.V. Volkonsky: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>
В.В. Михалюк / V.V. Mikhalyuk: <https://orcid.org/0009-0006-0220-085X>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>
Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>
М.А. Гусниев / M.A. Gusniev: <https://orcid.org/0000-0001-9538-8869>
Е.Н. Игумнова / E.N. Igumnova: <https://orcid.org/0009-0007-3428-9585>
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
А.С. Олшанская / A.S. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
Т.А. Санникова / T.A. Sannikova: <https://orcid.org/0009-0002-6328-7785>
Д.М. Дубовиченко / D.M. Dubovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>
М.Р. Мухитова / M.R. Mukhitova: <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>
В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
К.А. Шкрет / K.A. Shkret: <https://orcid.org/0009-0009-6547-9095>
А.В. Семенов / A.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-5510-3336>
М.К. Давлатова / M.K. Davlatova: <https://orcid.org/0009-0008-3082-8569>
А.Е. Косарева / A.E. Kosareva: <https://orcid.org/0009-0002-6863-247X>
О.А. Лутюшкина / O.A. Lutoshkina: <https://orcid.org/0009-0009-9188-7199>
А.В. Мишина / A.V. Mishina: <https://orcid.org/0009-0002-0311-1817>
М.Ж. Мурзалина / M.Zh. Murzalina: <https://orcid.org/0000-0003-0078-7467>
С.А. Калинин / S.A. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-7911>
О.А. Маилан / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
А.Р. Сафарова / A.R. Safarova: <https://orcid.org/0000-0002-2988-3746>
К.О. Семенова / K.O. Semenova: <https://orcid.org/0009-0002-0764-7790>
М.А. Строкова / M.A. Strokova: <https://orcid.org/0000-0002-3360-3401>
Е.Ю. Урашкина / E.Yu. Urashkina: <https://orcid.org/0009-0003-5085-5138>
О.С. Шмыгина / O.S. Shmygina: <https://orcid.org/0009-0007-4875-3203>
О.Ю. Новикова / O.Yu. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.
Funding. The authors declare that there is no external funding for the exploration. The publication was supported by company Eisai. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors are solely responsible for the content and editing of the publication.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all accompanying images within the manuscript.

Статья поступила: 28.08.2024. Принята к публикации: 19.09.2024. Опубликована онлайн: 21.11.2024.
Article submitted: 28.08.2024. Accepted for publication: 19.09.2024. Published online: 21.11.2024.

Сравнение результатов хирургического лечения больных раком предстательной железы с использованием различных видов доступа: онкологическая, функциональная и финансовая эффективность

К.М. Ньюшко^{1,2}, В.М. Перепухов¹, Б.Я. Алексеев^{1,2}, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн¹, А.В. Сивков¹,
А.В. Корякин¹, В.П. Алешин¹

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

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

Контакты: Владимир Максимович Перепухов alfarvp@gmail.com

Рак предстательной железы – чрезвычайно актуальная проблема современной онкоурологии. Она связана прежде всего с неуклонным ростом заболеваемости и смертности от данной патологии в России и во всем мире. Хирургическое лечение наравне с гормонолучевой терапией – «золотой стандарт» радикальной терапии больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. В мире накоплен колоссальный опыт выполнения радикальной простатэктомии с применением различных видов доступа – открытого позадилового, промежностного, лапароскопического и робот-ассистированного. Многочисленные исследования сконцентрировались на поиске преимуществ применения малоинвазивного доступа при проведении данной операции, тем не менее получены весьма противоречивые результаты.

В статье представлены систематический обзор данных литературы, оценка эффективности применения того или иного вида доступа при проведении радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, хирургическое лечение, радикальная простатэктомия, позадилоный доступ, лапароскопический доступ, робот-ассистированная простатэктомия, онкологический результат, эректильная функция, удержание мочи, малоинвазивный доступ, качество жизни, себестоимость

Для цитирования: Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Алексеев Б.Я. и др. Сравнение результатов хирургического лечения больных раком предстательной железы с использованием различных видов доступа: онкологическая, функциональная и финансовая эффективность. Онкоурология 2024;20(3):49–56.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-49-56>

Comparison of the results of surgical treatment using various types of access in patients with prostate cancer: oncological, functional, and financial effectiveness

K.M. Nyushko^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, B.Ya. Alekseev^{1,2}, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin¹, A.V. Sivkov¹, A.V. Koryakin¹, V.P. Aleshin¹

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

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

Contacts: Vladimir Maksimovich Perepukhov alfarvp@gmail.com

Prostate cancer is a very important problem in modern urologic oncology. The reason for this is a steady increase of morbidity and mortality in Russia and worldwide. Surgical treatment and hormonal/radiation therapy combination are the golden standard of radical therapy in patients with local and locally advanced prostate cancer. Vast experience has been accumulated worldwide in radical prostatectomy using various types of access: open retropubic, perineal, laparoscopic, and robot-assisted. Many studies focused on finding advantages of using minimally invasive access for this surgery, but the results are quite contradictory.

The article presents a systematic review of literature data, evaluation of the effectiveness of each access in radical prostatectomy in patients with prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, surgical treatment, radical prostatectomy, retropubic access, laparoscopic access, robot-assisted prostatectomy, oncologic outcome, erectile function, continence, minimally invasive access, quality of life, cost

For citation: Nyushko K.M., Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya. et al. Comparison of the results of surgical treatment using various types of access in patients with prostate cancer: oncological, functional, and financial effectiveness. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):49–56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-49-56>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, что делает данную нозологию социально значимым заболеванием, которое требует тщательного подхода к лечению. Согласно отчету о состоянии онкологической помощи населению России в 2022 г., заболеваемость РПЖ впервые вышла на 1-е место среди онкологических заболеваний мужчин, опередив рак легкого, и составила 46 657 случаев, из них локализованная и местно-распространенная стадии — 72 % случаев (I стадия — 16,9 %, II — 46,1 %, III — 15 %) [1].

Социальная значимость РПЖ обусловлена не только его широкой распространенностью, но и влиянием на качество жизни пациентов и их семей. Радикальная терапия РПЖ, помимо высокой вероятности излечения больных, может быть ассоциирована с ухудшением качества их жизни и привести к нарушению мочеиспускания, половой дисфункции и другим побочным эффектам. Кроме того, лечение РПЖ требует значительных финансовых затрат, что может стать бременем для системы здравоохранения и семей пациентов.

Основные методы радикального лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ — хирургический и лучевая терапия. Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания, риска прогрессирования, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других факторов. Одним из наиболее эффективных методов лечения РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ) — хирургическое вмешательство, при котором удаляются предстательная железа и семенные пузырьки, а также выполняется расширенная тазовая лимфаденэктомия в подгруппе больных промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания. РПЭ позволяет достичь высоких показателей выживаемости и сохранения качества жизни пациентов. В настоящее время в клинической практике используют 3 основных варианта РПЭ в зависимости от применяемого доступа: открытая позадилольная (ОРПЭ), лапароскопическая (ЛРПЭ), роботическая (РРПЭ). Промежностная РПЭ в настоящее время используется нечасто в связи с особенностями доступа и сложностями при проведении лимфаденэктомии. Выбор наиболее подходящего хирургического доступа

при выполнении РПЭ до сих пор остается дискуссионным во всем мире.

В данной статье мы рассмотрим различные аспекты выполнения РПЭ в зависимости от выбора хирургического доступа, проведем анализ наиболее актуальных мировых источников литературы, где оценены онкологические и функциональные результаты лечения, а также его экономическая эффективность.

Онкологические результаты

В 2021 г. U. Carbonara и соавт. провели метаанализ, в котором сравнивали эффективность и безопасность РРПЭ и ЛРПЭ [2]. Метаанализ проводился с включением только «высококачественных» исследований (8–9 баллов по шкале Ньюкасла–Оттавы для нерандомизированных исследований и все рандомизированные исследования) с использованием программного обеспечения Cochrane Collaboration Review Manager (RevMan v. 5.4 — Cochrane Collaboration). В исследование включены 13 752 пациента, которые стратифицированы на группы в зависимости от выбора хирургического доступа для РПЭ: РРПЭ — 6135 (44,6 %), ЛРПЭ — 7617 (55,4 %). Между группами не обнаружено различий в отношении общих показателей положительного хирургического края (ПХК) (отношение шансов (ОШ) 1,04; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,39; $p = 0,8$). Частота биохимического рецидива (БР) через 12 мес была значительно ниже в группе РРПЭ, чем в группе ЛРПЭ (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,43–0,63; $p < 0,00001$).

Целью другого исследования, также опубликованного в 2021 г., было оценить восстановление удержания мочи и онкологические исходы в различных группах риска после РРПЭ и ОРПЭ [3]. В исследование включены 2650 больных РПЖ, прооперированных в 7 шведских центрах. Пациенты были разделены на 2 группы: ОРПЭ ($n = 805$) и РРПЭ ($n = 1845$). У больных РПЖ высокого риска показатели восстановления удержания мочи через 24 мес были выше в группе ОРПЭ по сравнению с РРПЭ (66,1 % против 60,5 %) (отношение рисков (ОР) 0,85; 95 % ДИ 0,73–0,99), тогда как ПХК чаще наблюдался после ОРПЭ (46,8 % против 23,5 %) (ОР 1,56; 95 % ДИ 1,10–2,21). Существенных различий по показателям БР не обнаружено. Однако через 24 мес

БР возникал чаще после ОРПЭ (9,8 % против 6,6 %) (ОР 1,43; 95 % ДИ 1,08–1,89). Стоит отметить, что данное исследование является нерандомизированным и имеет относительно короткий период наблюдения.

A. Lantz и соавт. опубликовали результаты 8-летнего наблюдения за пациентами после РРПЭ и ОРПЭ [4]. В проспективном нерандомизированном исследовании приняли участие 4003 пациента, получавшие лечение в 14 шведских центрах, в 885 случаях выполнена ОРПЭ, в 2699 случаях – РРПЭ. Смертность от РПЖ через 8 лет после операции была значительно ниже в группе РРПЭ (40/2699 против 25/885; скорректированное ОР 0,56; 95 % ДИ 0,34–0,93). Различия в онкологических исходах в основном наблюдались в группе с высоким риском по D'Amico: меньший риск ПХК (21 % против 34 %) и БР (51 % против 69 %). Ограничением данного исследования также является отсутствие рандомизации.

Также в 2021 г. опубликованы первые результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого слепого для пациентов исследования, в котором сравнивали эффективность и безопасность РРПЭ и ЛРПЭ через 3 мес после хирургического вмешательства [5]. Были рандомизированы 782 пациента в 2 группы: РРПЭ ($n = 586$) и ЛРПЭ ($n = 196$). По сообщению авторов, различий в ранних онкологических исходах не обнаружено. Были опубликованы результаты через 12 мес после вмешательства, которые также не выявили статистически значимых различий в онкологических исходах [6].

В 2023 г. T.V.C. Moretti и соавт. оценили онкологические результаты у больных РПЖ после ОРПЭ, ЛРПЭ и РРПЭ [7]. Авторы оценивали показатели частоты ПХК и БР. Всего в исследование включено 80 систематических обзоров из 8 баз данных, которые включали 1724 отчета, из них 559 (32,4 %) – о ОРПЭ, 413 (23,9 %) – о ЛРПЭ и 752 (43,7 %) – о РРПЭ. ПХК описывался в 284 отчетах о ОРПЭ, 324 о ЛРПЭ и 499 о РРПЭ с показателями 23,6; 20,7 и 19,2 % соответственно. БР коррелировал со временем наблюдения через 1, 2, 3, 5, 7 и 10 лет: 10, 15, 18, 20, 23 и 38 % для ОРПЭ; 6, 9, 13, 20, 23 и 10 % для ЛРПЭ; 8, 12, 16, 23, 27 и 19 % для РРПЭ соответственно. Авторы пришли к выводу, что после 20 лет сосуществования 3 основных методов РПЭ с помощью систематического анализа данных удалось выявить преимущество минимально инвазивной хирургии по показателям ПХК и БР.

В метаанализ, проведенный китайскими авторами и опубликованный в 2023 г., включены данные 21 исследования с участием 23 307 пациентов (11 083 РРПЭ против 12 224 ОРПЭ) [8]. Результаты совокупного анализа показали, что общая частота ПХК у РРПЭ и ОРПЭ была одинаковой (ОШ 0,94; 95 % ДИ 0,81–1,09; $p = 0,42$). Однако наблюдалась значительная гетерогенность ($I^2 = 77$ %; $p < 0,00001$). Данные о частоте БР получены

из 10 исследований. Результаты объединенного анализа показали, что в группе РРПЭ наблюдалась более низкая частота БР по сравнению с группой ОРПЭ (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,65–0,92; $p = 0,004$). Данные анализа подгрупп, основанного на предоперационных уровнях простатического специфического антигена ($\geq 0,2$; $> 0,25$; $> 0,4$ нг/мл), показали, что в группе РРПЭ наблюдались более низкие показатели БР, чем в группе ОРПЭ при уровнях простатического специфического антигена $\geq 0,2$ нг/мл (ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,99; $p = 0,04$; $I^2 = 68$ %), $> 0,25$ нг/мл (ОШ 0,81; 95 % ДИ 0,66–0,98; $p = 0,03$; $I^2 = 43$ %). Кроме того, данные анализа подгрупп, основанного на различной продолжительности наблюдения, продемонстрировали более низкую частоту БР в группе РРПЭ через 2 года (ОШ 0,70; 95 % ДИ 0,53–0,92; $p = 0,01$; $I^2 = 69$ %).

Данные сравнительного анализа РРПЭ и ОРПЭ, опубликованного F. Ambrosini и соавт. в 2024 г. и включившего 18 805 пациентов, прооперированных в период с 2008 по 2022 г. по поводу РПЖ, не выявили статистически значимых различий в онкологических исходах между ОРПЭ и РРПЭ [9].

Результаты другого многоцентрового исследования, проведенного в Южной Корее, в котором оценивались отдаленные онкологические результаты после РРПЭ и ОРПЭ с медианой наблюдения во всей когорте 75,7 мес, также не продемонстрировали значимых различий [10]. В исследовании приняли участие 510 пациентов, 272 (53,3 %) из них была выполнена РРПЭ, а 238 (46,7 %) – ОРПЭ. БР выявлен в 205 (75,4 %) случаях в группе РРПЭ и 184 (77,3 %) – в группе ОРПЭ. Пятилетняя выживаемость без БР составила 22,2 и 20,5 % среди мужчин, перенесших РРПЭ и ОРПЭ соответственно (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,73–1,10; $p = 0,29$).

Функциональные результаты

В австралийском исследовании, в котором сравнивались функциональные результаты через 12 мес после РРПЭ и ОРПЭ, приняли участие 3826 пациентов: 1047 – после ОРПЭ и 2779 – после РРПЭ [11]. По данным опросника Epi-26, который заполняли пациенты, не отмечено статистически значимых различий в отношении проблем с мочеиспусканием ($R_d = 0,47$ %; $p = 0,707$), показателей недержания мочи ($\text{Coeff} = -0,84$; $p = 0,506$), показателей ирритативного/обструктивного домена мочи ($\text{Coeff} = 1,03$; $p = 0,105$), частоты использования прокладок и их количества ($R_d = -0,75$ %; $p = 0,771$), а также показателей эректильной дисфункции и сексуального беспокойства ($R_d = -0,89$ %; $p = 0,731$). Выявлено незначительное преимущество РРПЭ в показателях эректильной функции, которое расценено как клинически незначимое ($\text{Coeff} = 3,65$; $p = 0,005$).

Данные систематического обзора и метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в Германии, где сравнивалась континен-

ция (использование не более одной защитной прокладки) через 12 мес после операции (ЛРПЭ или РРПЭ), не продемонстрировали значимых различий между 2 группами пациентов (ОШ 1,95; 95 % ДИ 0,67–5,62) [12]. Всего в исследование включены 1205 пациентов. Кроме того, авторы сообщили о лучших показателях эректильной функции у пациентов, перенесших РРПЭ, через 3 и 6 мес. Показатели эректильной функции у пациентов, которые были активны на исходном уровне и перенесли нервосберегающую РРПЭ, были выше через 12 мес (ОШ 4,05; 95 % ДИ 1,63–10,09), чем после ЛРПЭ.

По данным метаанализа U. Carbonara и соавт., у пациентов, которым была выполнена РРПЭ, через 12 мес недержание мочи наблюдалось реже, чем у пациентов после ЛРПЭ (ОШ 0,38; 95 % ДИ 0,18–0,8; $p = 0,01$) [2]. Скорость восстановления эректильной функции через 12 мес была выше при РРПЭ (ОШ 2,16; 95 % ДИ 1,23–3,78; $p = 0,007$).

В шведском исследовании у больных РПЖ высокого риска выявлены значительно более высокие показатели удержания мочи в течение 24 мес после ОРПЭ по сравнению с РРПЭ (66,1 % против 60,5 %) (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,73–0,99) [3].

В работе A. Lantz и соавт., кроме онкологических результатов, оценивались и функциональные через 8 лет после хирургического вмешательства [4]. Показатели недержания мочи существенно не различались: 27 % после РРПЭ против 29 % после ОРПЭ (скорректированное ОР 1,05; 95 % ДИ 0,90–1,23). Эректильная дисфункция встречалась реже в группе РРПЭ: 66 % против 70 % (скорректированное ОР 0,93; 95 % ДИ 0,87–0,99).

F. Ambrosini и соавт. не выявили статистически значимых различий в онкологических исходах между ОРПЭ и РРПЭ, однако результаты их исследования продемонстрировали небольшую статистически значимую разницу в пользу РРПЭ в отношении показателей удержания мочи через 3 мес (81 % против 77 %; $p = 0,007$) и через 12 мес (91 % против 89,3 %; $p = 0,008$) [9]. Показатель эректильной функции был статистически значимо выше в группе РРПЭ (60 % против 45 %; $p < 0,001$) после ОРПЭ.

Периоперационные результаты

T.B.C. Moretti и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе результатов исследований, включившем 80 систематических обзоров, выявили значительно более высокий годовой объем выполненных РРПЭ на 1 хирурга (AVSS) по сравнению с ОРПЭ и ЛРПЭ (в среднем 64,29; 43,26 и 41,47 соответственно), более высокий процент пациентов группы низкого риска (уровень простатического специфического антигена < 10 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона < 7 , стадия $< cT2$) и более низкую частоту выполнения лимфаденэктомии,

что приводит к более низкой частоте осложнений (12,3 % для РРПЭ, 16,3 % для ЛРПЭ, 20,2 % для ОРПЭ) [7]. Среди всех исходов только AVSS значимо коррелировал с частотой осложнений. Для РРПЭ, ЛРПЭ и ОРПЭ требовался AVSS в размере 30, 95 и 95 операций в год соответственно, чтобы получить частоту осложнений $\leq 12,3$ %. По периоперационным переменным, за исключением времени операции, РРПЭ демонстрирует лучшие показатели (время операции 199,8 мин против 214,9 мин против 169,5 мин; расчетный объем кровопотери 228,2 мл против 408,0 мл против 852,1 мл; частота переливания крови 2,8 % против 6,5 % против 19,8 %; продолжительность пребывания в стационаре 2,9 дня против 5,7 дня против 6,1 дня; время катетеризации 7,8 дня против 8,5 дня против 11,0 дня для РРПЭ, ЛРПЭ, ОРПЭ соответственно).

S.Y. Wu и соавт. провели когортное исследование в целях оценки риска развития периоперационных и послеоперационных осложнений у больных РПЖ, перенесших ОРПЭ, ЛРПЭ или РРПЭ [13]. Из 1407 пациентов, включенных в исследование, у 315 (22,4 %) выполнена ОРПЭ, у 276 (19,6 %) – ЛРПЭ, у 816 (58,0 %) – РРПЭ. Средняя продолжительность наблюдения составила 36,7 мес. Более короткое пребывание в стационаре наблюдалось у пациентов, перенесших РРПЭ, по сравнению с пациентами, перенесшими ОРПЭ (средняя разница (СР) $-1,64$ дня (стандартная ошибка $-0,22$ дня); $p < 0,001$) и ЛРПЭ (СР $-0,57$ дня; $p = 0,01$). Выполнение РРПЭ было ассоциировано с меньшей вероятностью переливания крови (РРПЭ против ОРПЭ: ОШ 0,25; 95 % ДИ 0,17–0,36; РРПЭ против ЛРПЭ: ОШ 0,58; 95 % ДИ 0,37–0,91). РРПЭ была ассоциирована со снижением вероятности возникновения послеоперационной боли от умеренной до тяжелой в течение 12 нед по сравнению с ОРПЭ и ЛРПЭ (РРПЭ против ЛРПЭ на 12-й неделе: ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,19–0,85; $p = 0,02$).

Результаты систематического обзора и метаанализа J. Wang и соавт. продемонстрировали, что РРПЭ по сравнению с ОРПЭ характеризуется более длительным временем операции (взвешенная СР 51,41 мин; 95 % ДИ 28,33–74,48; $p < 0,0001$), меньшей кровопотерей (взвешенная СР $-516,59$ мл; 95 % ДИ $-578,31$... $-454,88$; $p < 0,00001$), снижением частоты гемотрансфузий (ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,18–0,30; $p < 0,00001$), сокращением сроков пребывания в стационаре (взвешенная СР $-1,59$ дня; 95 % ДИ $-2,69$... $-0,49$; $p = 0,005$), меньшим числом общих осложнений (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,45–0,83; $p = 0,001$) и более высокой частотой выполнения нервосбережения (ОШ 1,64; 95 % ДИ 1,26–2,13; $p = 0,0003$) [8].

Экономическая эффективность

Вопрос экономической эффективности РРПЭ остается дискуссионным во многих странах мира, не-

смотря на множество публикуемых данных об эффективности робот-ассистированных хирургических вмешательств. В британском исследовании, сравнивавшем экономическую эффективность РРПЭ, ЛРПЭ и ОРПЭ, опубликованном в 2022 г., авторы пришли к выводу, что РРПЭ ассоциирована с меньшими затратами, чем ЛРПЭ, и увеличивает продолжительность жизни с поправкой на качество (QALY) [14]. По сравнению с ОРПЭ РРПЭ ассоциирована с более высокими затратами на 526 фунтов стерлингов (693 доллара США), но на 0,12 большим QALY, что обусловлено более низкой частотой БР после РРПЭ и привело к соотношению затрат и эффективности 4293 фунта стерлингов (5653 доллара США) за QALY.

В систематическом обзоре С. Song и соавт., включившем результаты 12 исследований, где сравнивали экономическую эффективность различных подходов к выполнению РПЭ, сообщается, что, несмотря на неоднородность исследований, в большинстве из них выполнение РРПЭ было более дорогостоящим и эффективным по сравнению с ОРПЭ и ЛРПЭ и, вероятно, более экономически эффективным, особенно в течение нескольких лет после операции или на протяжении всей жизни [15].

На Тайване проведено когортное исследование комплексного потребления медицинских ресурсов при лечении больных РПЖ, которым выполняли ОРПЭ, ЛРПЭ и РРПЭ [16]. Из 1407 пациентов, включенных в исследование, 315, 276 и 816 выполнена ОРПЭ, ЛРПЭ и РРПЭ соответственно. Не выявлено различий в среднем числе посещений урологической амбулаторной клиники до 2-го года после операции (медиана 15, 10 и 7 посещений соответственно; $p < 0,001$), однако существенные различия наблюдались на 3-м году. После РРПЭ (10,9 % против 18,7 % при ОРПЭ и 9,8 % при ЛРПЭ; $p = 0,0014$) на 3-м году снизилась частота госпитализаций по поводу заболеваний мочевыделительной системы или хирургических осложнений. Медицинское возмещение заболеваний мочевыделительной системы или хирургических осложнений снизилось после РРПЭ по сравнению с таковым для ОРПЭ и ЛРПЭ примерно на 22 % в 1-й год ($p = 0,0052$) и на 20–40 % в 3-й год ($p = 0,0024$). Авторы пришли к выводу, что потребление медицинских ресурсов в группе РРПЭ было ниже, чем в группах ОРПЭ и ЛРПЭ.

В Нидерландах проведен анализ эффективности затрат на выполнение РРПЭ и ЛРПЭ [17]. В анализ включены 1370 пациентов, прооперированных в 12 центрах Голландии. Затраты на вмешательство составили 9964 евро для РРПЭ и 7253 евро для ЛРПЭ. Общие затраты на лечение составили 12078 евро для РРПЭ и 10049 евро для ЛРПЭ. Более высокий показатель QALY достигнут после проведения РРПЭ по сравнению с ЛРПЭ (6,17 против 6,11). Коэффициент дополнительных затрат и пользы (ICUR) составил

34206 евро за каждый полученный QALY в пользу РРПЭ. В лучшем случае, когда РРПЭ централизована (>150 случаев в год), общие затраты на лечение снижаются до 10377 евро при большем числе операций, меньших времени выполнения хирургического вмешательства и продолжительности пребывания в стационаре, что приводит к ICUR 3495 евро за QALY. Таким образом, авторы сходятся во мнении, что выполнение РРПЭ и оснащение дорогостоящим оборудованием для выполнения роботической хирургии целесообразно только в профильных центрах с большим (>150) числом операций в год.

В исследовании, проведенном в США, также выполнили сравнительную оценку экономической эффективности РРПЭ и ОРПЭ [18]. Из 11457 пациентов, перенесших простатэктомию, у 1604 (14,0 %) выполнена ОРПЭ и у 9853 (86,0 %) — РРПЭ. Более высокие затраты на госпитализацию отмечались у пациентов, перенесших РРПЭ (СР 2367 долларов США; 95 % ДИ 1821–2914; $p < 0,001$), однако общие совокупные затраты были сопоставимы в течение 180 дней (СР 397 долларов США; 95 % ДИ 582–1375; $p = 0,43$) и через 1 год после выписки (СР –383 доллара США; 95 % ДИ –1802...1037; $p = 0,60$). Необходимость получения дополнительной медицинской помощи в течение 1 года после выписки была значительно ниже в группе РРПЭ по сравнению с группой ОРПЭ для среднего числа посещений отделения неотложной помощи (СР –0,09 посещения; 95 % ДИ –0,11...–0,07; $p < 0,001$) и амбулаторных посещений больницы (СР –1,5 посещения; 95 % ДИ –1,63...–1,36; $p < 0,001$). Снижение обращений за медицинской помощью среди пациентов, перенесших РРПЭ, привело к дополнительной экономии 2929 долларов США (95 % ДИ 1600–4257; $p < 0,001$). Кроме того, пациенты, перенесшие РРПЭ, пропустили работу из-за визитов к врачу примерно на 1,69 дня меньше (95 % ДИ 1,49–1,89; $p < 0,001$).

Результаты французского исследования, где сравнивалась экономическая эффективность при проведении ОРПЭ, ЛРПЭ, РРПЭ, продемонстрировали более высокую стоимость РРПЭ в сравнении с другими подходами, однако затраты компенсировались за счет более короткого пребывания в стационаре [19]. Первичными конечными точками были продолжительность пребывания в стационаре (включая пребывание в отделении интенсивной терапии, если таковое имеется), осложнения (по индексу тяжести), частота повторных госпитализаций (через 30 и 90 дней) и прямые затраты на первоначальное пребывание. Всего в исследование включены 19018 пациентов: ОРПЭ выполнялась в 21,1 % случаев, ЛРПЭ — в 27,6 %, РРПЭ — в 51,3 %. РРПЭ ассоциировалась с меньшим уровнем осложнений ($p < 0,001$), меньшей продолжительностью пребывания в стационаре ($p < 0,001$) и более низкими показателями повторной госпитализации ($p = 0,004$). РРПЭ была связана со снижением прямых затрат

на пребывание (2286 евро) по сравнению с ОРПЭ (4298 евро) и ЛРПЭ (3101 евро). Основной затратой на лечение была продолжительность госпитализации. Недостатком исследования является то, что оно не оценивало опыт хирургов при выполнении РПЭ тем или иным способом и его влияние на риск развития осложнений.

Кривая обучения

Важной составляющей успешного и качественно-го хирургического лечения пациентов является кривая обучения. М.А. Рябов и соавт. провели сравнительную оценку кривой обучения ОРПЭ, ЛРПЭ, РРПЭ и промежуточной РПЭ [20]. В исследование включены 400 пациентов (4 группы по 100 пациентов). Согласно его результатам, наиболее быстрое освоение хирургической техники и выход на плато удовлетворительных функциональных и ранних онкологических результатов наблюдались в группе РРПЭ (25–50 операций). Наиболее длительной для освоения по времени выполнения хирургического вмешательства стала ЛРПЭ (75–100 операций). Для снижения объема кровопотери необходимо 50–75 операций в группах ОРПЭ и ЛРПЭ и 25–50 – в группах РРПЭ и промежуточной РПЭ. ОРПЭ характеризовалась наибольшим числом ($n = 30$) и частотой (21 %) осложнений, а также относительно длительным периодом выхода на плато – 50–75 операций. Наиболее быстрая стабилизация функциональных результатов наблюдалась в группе РРПЭ (25–50 операций), в остальных группах – 50–75 операций. Достижение адекватной частоты встречаемости ПХК в группах ЛРПЭ, ОРПЭ и РРПЭ наблюдалось после выполнения 25–50 операций, в группе ОРПЭ – 50–75 операций. Авторы пришли к заключению, что РРПЭ демонстрирует наиболее короткую продолжительность кривой обучения.

В систематическом обзоре N. Grivas и соавт., опубликованном в 2022 г., сравнивались кривые обучения при выполнении РРПЭ и ЛРПЭ, проанализированы результаты 47 исследований [21]. Оценка кривой обучения для ЛРПЭ основана на времени выполнения операции, объеме предполагаемой кровопотери, про-

должительности пребывания в стационаре, частоте выявления ПХК и биохимического рецидива заболевания, общей частоте осложнений, частоте и времени восстановления удержания мочи. Данные показатели для ЛРПЭ составили 40–250; 80–250; 58–200; 50–350; 110–350; 55–250; 70–350 случаев соответственно. Те же показатели для РРПЭ составили 16–300; 20–300; 25–200; 50–400; 40–100; 20–250; 30–200 случаев соответственно; показатель сохранения эректильной функции составил 80–90 случаев. Авторы обзора пришли к выводу, что кривая обучения при выполнении ЛРПЭ или РРПЭ не имеет четких критериев с учетом различных показателей, используемых в исследованиях. Для улучшения результатов необходимы внедрение программ и стандартизация методов обучения. К аналогичным выводам пришли авторы более позднего систематического обзора, в который вошли результаты 97 исследований [22].

Заключение

Несмотря на то что множество авторов сообщают о превосходстве РРПЭ над ЛРПЭ и ОРПЭ в отношении онкологических, функциональных и экономических показателей, данные проводимых исследований остаются дискуссионными и чрезвычайно противоречивыми. Качество выполненной операции, ее функциональные и онкологические результаты, а также частота развития осложнений зависят прежде всего от квалификации и опыта хирурга. Использование того или иного вида доступа при этом имеет второстепенное значение. Необходимы дополнительные проспективные рандомизированные контролируемые исследования для определения показаний к использованию того или иного подхода при выполнении РПЭ. С учетом существенно различающихся экономических моделей здравоохранения в разных странах, для сравнения экономической эффективности различных подходов при выполнении РПЭ в России необходимы не только исследования стоимости операции и затрат на период госпитализации, но и расчет затрат в различные временные периоды после хирургического вмешательства.

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. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
2. Carbonara U., Srinath M., Crocero F. et al. Robot-assisted radical prostatectomy *versus* standard laparoscopic radical prostatectomy: an evidence-based analysis of comparative outcomes. World J Urol 2021;39(10):3721–32. DOI: 10.1007/s00345-021-03687-5
3. Hagman A., Lantz A., Carlsson S. et al. Urinary continence recovery and oncological outcomes after surgery for prostate cancer analysed by risk category: results from the LAParoscopic prostatectomy robot and open trial. World J Urol 2021;39(9): 3239–49. DOI: 10.1007/s00345-021-03662-0
4. Lantz A., Bock D., Akre O. et al. Functional and oncological outcomes after open *versus* robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for localised prostate cancer: 8-year follow-up. Eur Urol 2021;80(5):650–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.07.025
5. Stolzenburg J.U., Holze S., Neuhaus P. et al. Robotic-assisted *versus* laparoscopic surgery: outcomes from the first multicentre, randomised, patient-blinded controlled trial in radical prostatectomy (LAP-01). Eur Urol 2021;79(6):750–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.030
6. Stolzenburg J.U., Holze S., Arthanareeswaran V.K. et al. Robotic-assisted *versus* laparoscopic radical prostatectomy: 12-month outcomes of the multicentre randomised controlled LAP-01 trial. Eur Urol Focus 2022;8(6):1583–90. DOI: 10.1016/j.euf.2022.02.002
7. Moretti T.B.C., Magna L.A., Reis L.O. Open, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy oncological results: a reverse systematic review. J Endourol 2023;37(5):521–30. DOI: 10.1089/end.2022.0819
8. Wang J., Hu K., Wang Y. et al. Robot-assisted *versus* open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Robot Sur 2023;17(6):2617–31. DOI: 10.1007/s11701-023-01714-8
9. Ambrosini F., Knipper S., Tilki D. et al. Robot-assisted *vs* open retropubic radical prostatectomy: a propensity score-matched comparative analysis based on 15 years and 18,805 patients. World J Urol 2024;42(1):131. DOI: 10.1007/s00345-024-04824-6
10. Suh J., Jeong I.G., Jeon H.G. et al. Long-term oncologic outcomes of robot-assisted *versus* open radical prostatectomy for prostate cancer with seminal vesicle invasion: a multi-institutional study with a minimum 5-year follow-up. J Cancer Res Clin Oncol 2023;149(5):1951–60. DOI: 10.1007/s00432-022-04243-3
11. Rechtman M., Forbes A., Millar J.L. et al. Comparison of urinary and sexual patient-reported outcomes between open radical prostatectomy and robot-assisted radical prostatectomy: a propensity score matched, population-based study in Victoria. BMC Urol 2022;22(1):18. DOI: 10.1186/s12894-022-00966-0
12. Haney C.M., Kowalewski K.F., Westhoff N. et al. Robot-assisted *versus* conventional laparoscopic radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Urol Focus 2023;9(6):930–7. DOI: 10.1016/j.euf.2023.05.007
13. Wu S.Y., Chang C.L., Chen C.I. et al. Comparison of acute and chronic surgical complications following robot-assisted, laparoscopic, and traditional open radical prostatectomy among men in Taiwan. JAMA Netw Open 2021;4(8):e2120156. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20156
14. Labban M., Dasgupta P., Song C. et al. Cost-effectiveness of robotic-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer in the UK. JAMA Netw Open 2022;5(4):e225740. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.5740
15. Song C., Cheng L., Li Y. et al. Systematic literature review of cost-effectiveness analyses of robotic-assisted radical prostatectomy for localised prostate cancer. BMJ Open 2022;12(9):e058394. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-058394
16. Wu S.Y., Chang S.C., Chen C.I. et al. Latest comprehensive medical resource consumption in robot-assisted *versus* laparoscopic and traditional open radical prostatectomy: a nationwide population-based cohort study. Cancers 2021;13(7):1564. DOI: 10.3390/cancers13071564
17. Lindenberg M.A., Retèl V.P., van der Poel H.G. et al. Cost-utility analysis on robot-assisted and laparoscopic prostatectomy based on long-term functional outcomes. Sci Rep 2022;12(1):7658. DOI: 10.1038/s41598-022-10746-3
18. Okhawere K.E., Shih I.F., Lee S.H. et al. Comparison of 1-year health care costs and use associated with open *vs* robotic-assisted radical prostatectomy. JAMA Netw Open 2021;4(3):e212265. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.2265
19. Ploussard G., Grabia A., Barret E. et al. Annual nationwide analysis of costs and post-operative outcomes after radical prostatectomy according to the surgical approach (open, laparoscopic, and robotic). World J Urol 2022;40(2):419–25. DOI: 10.1007/s00345-021-03878-0
20. Рябов М.А., Котов С.В. Сравнительная оценка кривой обучения радикальной простатэктомии произведенной позадилоной, лапароскопической, промежностной и робот-ассистированной техниками. Вестник урологии 2022;10(2):63–71. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-63-71
Ryabov M.A., Kotov S.V. Comparative assessment of the learning curve of retropubic, laparoscopic, perineal, and robot-assisted radical prostatectomy. Vestnik urologii = Urology Herald 2022;10(2):63–71. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-63-71
21. Grivas N., Zachos I., Georgiadis G. et al. Learning curves in laparoscopic and robot-assisted prostate surgery: a systematic search and review. World J Urol 2022; 40(4):929–49. DOI: 10.1007/s00345-021-03815-1
22. Chahal B., Aydin A., Amin M.S.A. et al. The learning curves of major laparoscopic and robotic procedures in urology: a systematic review. Int J Surg 2023;109(7):2037–57. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000345

Вклад авторов

К.М. Ньюшко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
В.М. Перепухов, А.В. Корякин, В.П. Алешин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Б.Я. Алексеев, О.И. Аполихин, А.Д. Каприн, А.В. Сивков: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

K.M. Nyushko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
V.M. Perepukhov, A.V. Koryakin, V.P. Aleshin: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin, A.V. Sivkov: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
О.И. Аполихин / O.I. Apolikhin: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
А.В. Сивков / A.V. Sivkov: <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>
А.В. Корякин / A.V. Koryakin: <https://orcid.org/0000-0001-6595-8234>
В.П. Алешин / V.P. Aleshin: <https://orcid.org/0000-0002-0152-5525>

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.

Результаты радикального лечения неметастатического рака предстательной железы у пациентов 75 лет и старше в реальной клинической практике

М.И. Волкова^{1,2}, И.С. Аль-Акел¹, Я.В. Гриднева^{1,3}, Р.И. Рябинин¹, И.А. Покатаев¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4;

²кафедра онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Ибрагим Самерович Аль-Акел alakelibrahim1@gmail.com

Цель исследования – оценить результаты радикального хирургического и лучевого лечения пациентов в возрасте ≥ 75 лет с неметастатическим раком предстательной железы.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные 151 пациента ≥ 75 лет с верифицированным неметастатическим раком предстательной железы, подвергнутого радикальной простатэктомии (РПЭ) или дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Медиана возраста – 81,0 (75,0–97,0) год. Медиана индекса коморбидности Чарльсона – 7 (4–12). Медиана исходного уровня простатического специфического антигена – 11,0 (1,8–172,0) нг/мл. У всех больных верифицирована аденокарцинома предстательной железы (грейд ISUP 4–5 – 30 (19,9 %)). Категория cT расценена как cT3–4 у 37 (24,5 %), категория cN1 диагностирована у 10 (6,6 %) пациентов. К группам промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска относились 93 (61,6 %) больных. Всем пациентам проводилось радикальное лечение: РПЭ – 38 (25,2 %), ДЛТ – 113 (74,8 %) (завершили запланированный курс облучения 109 (72,2 %)). Адъювантное лечение получали 8 (21,1 %) оперированных больных. В группе ДЛТ неoadъювантная андрогендепривационная терапия (АДТ) проводилась 74 (65,5 %), адъювантная АДТ – 79 (70,0 %) больным. Лечебные группы были сбалансированы по основным характеристикам ($p > 0,05$ для всех), исключая более низкий исходный уровень простатического специфического антигена в группе РПЭ ($p = 0,013$). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 46,2 (1,5–234,2) мес.

Результаты. Осложнения РПЭ репортированы у 3 (7,8 %), ДЛТ – у 7 (6,2 %) больных. Серьезных и летальных нежелательных явлений не было. Рецидивы зарегистрированы у 9 (23,7 %) оперированных больных и у 26 (23,9 %) из 109 пациентов, завершивших запланированную ДЛТ. Во всей популяции исследования 4-летняя безрецидивная, специфическая, общая и кардиоспецифическая выживаемость составила 74,5; 96,3; 91,2 и 90,8 % соответственно. Единственным признаком, достоверно снижавшим общую выживаемость, являлся индекс коморбидности Чарльсона ≥ 8 ($p = 0,05$). Отмечено значимое снижение безрецидивной выживаемости в группе оперированных больных по сравнению с пациентами в группе ДЛТ ($p = 0,032$), что при средних сроках наблюдения не транслировалось в снижение специфической и общей выживаемости ($p > 0,05$ для всех). Достоверных различий в показателях кардиоспецифической выживаемости между группами не выявлено ($p = 0,626$). Значимыми факторами неблагоприятного прогноза безрецидивной выживаемости в группе ДЛТ являлись категория cN1 ($p = 0,045$), очень высокий риск ($p = 0,049$), а также суммарная очаговая доза < 70 Гр ($p = 0,030$).

Заключение. РПЭ и ДЛТ неметастатического рака предстательной железы у больных старческого возраста, получавших лечение в реальной клинической практике, обладают приемлемым профилем безопасности и обеспечивают показатели эффективности, сопоставимые с историческими данными, полученными у пациентов, не отобранных по возрасту. Оптимальными кандидатами для радикального лечения являются мужчины с индексом коморбидности Чарльсона < 8 .

Ключевые слова: старческий возраст, неметастатический рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Волкова М.И., Аль-Акел И.С., Гриднева Я.В. и др. Результаты радикального лечения неметастатического рака предстательной железы у пациентов 75 лет и старше в реальной клинической практике. Онкоурология 2024;20(3):57–66.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-57-66>

Results of treatment of patients 75 years or older with non-metastatic prostate cancer in real clinical practice

M.I. Volkova^{1,2}, I.S. Al-Akel¹, Ya.V. Gridneva^{1,3}, R.I. Ryabinin¹, I.A. Pokataev¹

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

²Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Ibragim Samerovich Al-Akel alakelibrahim1@gmail.com

Aim. To evaluate the results of radical surgical treatment and radiotherapy in patients with non-metastatic prostate cancer at age ≥ 75 years.

Materials and methods. The retrospective study included data from 151 patients ≥ 75 years with verified non-metastatic prostate cancer who underwent radical prostatectomy (RP) or external beam radiotherapy (EBRT). Median age was 81.0 (75.0–97.0) years. Median Charlson comorbidity index was 7 (4–12). Median baseline prostate specific antigen (PSA) level was 11.0 (1.8–172.0) ng/mL. Prostatic adenocarcinoma was verified (ISUP grade 4–5 – 30 (19.9 %)) in all patients. cT category was cT3–4 in 37 (24.5 %), cN1 category was diagnosed in 10 (6.6 %) patients. The groups of unfavorable intermediate, high and very high risk included 93 (61.6 %) patients. Radical treatment was performed in all cases: RP in 38 (25.2 %), EBRT in 113 (74.8 %) patients (109 (72.2 %) men completed EBRT). Adjuvant treatment was administered in 8 (21.1 %) patients who underwent surgery. In the EBRT group neoadjuvant androgen-deprivation therapy (ADT) was administered in 74 (65.5 %), adjuvant ADT in 79 (70.0 %) cases. Treatment groups were matched by the main characteristics ($p > 0.05$ for all) excluding lower baseline PSA in the RP group ($p = 0.013$). Median follow-up was 46.2 (1.5–234.2) months for all patients.

Results. RP complications were registered in 3 (7.8 %), EBRT complications – in 7 (6.2 %) patients. No serious or lethal adverse event was observed. Recurrences were diagnosed in 9 (23.7 %) patients after surgery and in 26 (23.9 %) of 109 patients who completed EBRT. In the total study population, 4-year recurrence-free, cancer-specific, overall, and cardiac-specific survival rates were 74.5; 96.3; 91.2 and 90.8 %, respectively. The only factor significantly decreasing overall survival was Charlson comorbidity index ≥ 8 ($p = 0.05$). Significant decrease of recurrence-free survival was observed in the surgery group compared to the EBRT group ($p = 0.032$). It did not translate into decreased cancer-specific and overall survival ($p > 0.05$ for all). There was no significant difference in cardiac-specific survival between the groups ($p = 0.626$). Significant unfavorable prognostic factors of recurrence-free survival in the EBRT group included cN1 category ($p = 0.045$), very high risk ($p = 0.049$), and EBRT dose.

Conclusion. RP and EBRT in elderly patients with non-metastatic prostate cancer receiving treatment in real clinical practice have acceptable safety profile and provide effectiveness comparable to the historical data on patients not sampled by age. The optimal candidates for radical treatment are men with Charlson comorbidity index < 8 .

Keywords: elderly men, non-metastatic prostate cancer, radical prostatectomy, external beam radiotherapy

For citation: Volkova M.I., Al-Akel I.S., Gridneva Ya.V. et al. Results of treatment of patients 75 years or older with non-metastatic prostate cancer in real clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):57–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-57-66>

Введение

Всемирная тенденция к увеличению продолжительности жизни в мужской популяции закономерно привела к росту доли пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. Стандартным подходом при данной форме заболевания является радикальное хирургическое или лучевое лечение [3]. Однако высокая частота сопутствующих заболеваний, способных привести к сокращению естественной продолжительности жизни мужчин в возрасте ≥ 75 лет, зачастую ограничивает возможности использо-

вания данных лечебных методик. Так, анализ базы данных CaPSURE, включивший 11 790 мужчин, показал, что 60 % пациентов 75 лет и старше с неметастатическим РПЖ получали противоопухолевую терапию или были оставлены под наблюдением [4]. Данные об эффективности и безопасности радикального лечения больных старческого возраста скудны и противоречивы.

Представленное исследование направлено на оценку результатов радикального хирургического и лучевого лечения пациентов в возрасте 75 лет и старше с неметастатическим РПЖ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, основанное на базе данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), была отобрана медицинская информация о пациентах 75 лет и старше с верифицированным неметастатическим РПЖ, получивших радикальное хирургическое лечение или лучевую терапию в учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы с 15.03.2004 по 07.03.2023. Больные включались в исследование при наличии доступной информации о сопутствующих заболеваниях, распространенности опухолевого процесса, лечебной тактике, хронологии течения и исходе РПЖ, дате последнего наблюдения или смерти, а также о причине смерти в случае ее регистрации.

Указанным критериям соответствовали данные 151 пациента. Медиана возраста составила 81,0 (75,0–97,0) год. Медиана индекса коморбидности Чарльсона с поправкой на РПЖ равнялась 7 (4–12) и достигла ≥ 8 у 18 (11,9 %) пациентов. Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (ПСА) – 11,0 (1,8–172,0) нг/мл. У всех больных верифицирована аденокарцинома предстательной железы (грейд ISUP 4–5 – 30 (19,9 %)). При обследовании категория сТ расценена как сТ3–4 у 37 (24,5 %), категория сN1 диагностирована у 10 (6,6 %) пациентов, отдаленных метастазов не выявлено ни в одном наблюдении. Больные были классифицированы в группу низкого в 23 (15,2 %), промежуточного благоприятного – в 35 (23,2 %), промежуточного неблагоприятного – в 27 (17,9 %), высокого – в 37 (24,5 %) и очень высокого риска – в 29 (19,2 %) случаях.

Всем пациентам проводилось радикальное лечение: 38 (25,2 %) мужчинам выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ), 113 (74,8 %) больных получили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Из 38 оперированных пациентов в 24 (63,2 %) случаях использовали открытый, в 14 (36,8 %) – эндоскопический доступ, в том числе – робот-ассистированный ретроперитонеоскопический – в 5 (13,2 %) наблюдениях. Тазовая лимфодиссекция выполнялась в 22 (57,8 %) случаях; 16 (42,2 %) пациентам регионарные лимфатические узлы не удалялись, включая 9 (23,7 %) больных групп промежуточного и высокого риска. Адьювантное лечение проведено 8 (21,1 %) пациентам: гормонотерапию применяли в 1 (2,6 %), андрогендепривационную терапию (АДТ) – в 7 (18,5 %) случаях. Остальные оперированные пациенты находились под наблюдением.

Ста тринадцати больным проводилась радикальная ДЛТ на область первичной опухоли до медианы суммарной очаговой дозы (СОД) 64 (15–80) Гр, дополненной облучением зон регионарного метастазирования в 18 (15,9 %) случаях (медиана СОД – 46 (9–60) Гр).

Запланированный курс лучевой терапии не завершен в 4 (3,5 %) наблюдениях из-за некомплаентности больных (3 (2,6 %)) или токсичности (1 (0,9 %)). Неoadьювантная АДТ проводилась 74 (65,5 %) пациентам, при этом в 72 (63,7 %) случаях применялась медикаментозная, в 2 (1,8 %) – хирургическая кастрация. Медиана длительности неoadьювантного лечения составила 6 (1–72) мес. Продолжительность АДТ до облучения в 18 (15,9 %) наблюдениях превышала 6 (8–72) мес. Адьювантная терапия назначалась 79 (70,0 %) больным групп низкого (7 (6,2 %)), промежуточного благоприятного (14 (12,4 %)), промежуточного неблагоприятного (14 (12,4 %)), высокого (23 (20,4 %)) и очень высокого (21 (18,6 %)) риска. Режимы адьювантной терапии включали АДТ (74 (65,5 %)), монотерапию бикалутамидом (3 (2,7 %)) и хирургическую кастрацию (ранее упомянутые 2 (1,8 %) пациента). Медиана длительности адьювантной терапии – 30 (3–156) мес. Длительность адьювантной АДТ составляла менее 3 мес у 1 (0,9 %) и превышала 36 мес у 1 (0,9 %) больного. Краткосрочную адьювантную АДТ назначали в 39 (34,5 %) случаях (35 (31,0 %) пациентам групп низкого, промежуточного благоприятного и неблагоприятного риска, 4 (3,5 %) пациентам группы высокого риска), длительную – в 40 (35,5 %) наблюдениях (пациентам групп высокого и очень высокого риска).

Лечебные группы оказались сбалансированы по медиане возраста, индексу коморбидности Чарльсона и доле пациентов с указанным индексом ≥ 8 , категориям сТ, сN и частоте выявления грейдов ISUP 4–5, а также распределению по группам риска ($p > 0,05$ для всех). Медиана исходной концентрации ПСА в группе хирургического лечения была значимо ниже, чем в группе ДЛТ (12,5 нг/мл vs. 19,7 нг/мл; $p = 0,013$) (табл. 1). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 46,2 (1,5–234,2) мес и была сопоставима в лечебных группах ($p = 0,397$).

Все данные пациентов внесены в базу на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала лечения РПЖ или наблюдения до последнего дня наблюдения или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Таблица 1. Характеристики пациентов ≥75 лет с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от вида лечения
Table 1. Characteristics of the patients ≥75 years with non-metastatic prostate cancer depending on treatment type

Характеристика Characteristic	Радикальная простат- эктомия (n = 38) Radical prostatectomy (n = 38)	Дистанционная лучевая терапия (n = 113) External beam radiation therapy (n = 113)	p
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	80,0 (75–88)	81,9 (75–97)	0,750
Уровень простатического специфического антигена, медиана (min–max), нг/мл Prostate-specific antigen level, median (min–max), ng/mL	12,5 (4,2–67,0)	19,7 (1,8–172,0)	0,013
Индекс коморбидности Чарльсона*, медиана (min–max) Charlson comorbidity index*, median (min–max)	7 (4–11)	7 (4–12)	0,604
Индекс коморбидности Чарльсона* ≥8, n (%) Charlson comorbidity index* ≥8, n (%)	3 (7,9)	15 (13,3)	0,285
Грейд ISUP 4–5, n (%) ISUP grade 4–5, n (%)	9 (23,7)	21 (18,6)	0,330
Категория cT3–4, n (%) cT3–4 category, n (%)	12 (31,6)	25 (22,1)	0,234
Категория cN1, n (%) cN1 category, n (%)	3 (7,9)	7 (6,2)	0,467
Категория cM0, n (%) cM0 category, n (%)	38 (100)	113 (100)	—
Промежуточный неблагоприятный, высокий, очень высокий риск, n (%) Intermediate unfavorable, high, very high risk, n (%)	22 (57,9)	71 (62,8)	0,361
Медиана наблюдения (min–max), мес Median follow-up (min–max), months	41,1 (1,5–167,7)	48,1 (3,0–234,2)	0,397

*Рассчитан с учетом возраста и коморбидных состояний, наличие рака предстательной железы в индекс не включено.
*Calculated taking into account age and comorbid conditions, prostate cancer is not included in the index.

Результаты

Репортированные осложнения хирургического лечения зарегистрированы у 3 (7,8 %) из 38 больных и включали интраоперационную травму, реимплантацию и стентирование мочеточников в 1 (2,6 %), формирование лимфоцеле, потребовавшего дренирования, в 1 (2,6 %) и тяжелое недержание мочи в 1 (2,6 %) случае. Осложнений IV–V степеней тяжести не отмечено.

Гистологическое исследование подтвердило наличие аденокарциномы предстательной железы во всех удаленных препаратах. У 8 (21,1 %) пациентов верифицирован грейд ISUP 4–5, расхождение биопсийного и операционного грейда зарегистрировано в 5 (13,2 %) наблюдениях, во всех случаях имело место занижение истинной степени дифференцировки опухолевых желез на дооперационном этапе. Локализованный РПЖ верифицирован в 20 (52,6 %) случаях, у 7 (18,4 %) больных опухоль вросла в парапростатическую клетчатку, у 8 (21,1 %) – в семенные пузырьки, у 1 (2,6 %) –

в шейку мочевого пузыря. В 5 (13,2 %) наблюдениях отмечено расхождение категорий cT и pT, во всех случаях имело место занижение истинной распространенности опухолевого процесса. Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 6 (15,8 %) больных, включая 3 (7,9 %) пациентов с категорией cN0; категория pN не определена у 16 (42,1 %) мужчин. Опухолевые клетки по краю разреза выявлены у 1 (2,6 %) больного. При гистологическом исследовании операционного материала не менее 1 фактора риска прогрессирования (категория pT>T2, pN1, ISUP 4–5, R1) отмечено у 19 (50,0 %) пациентов (1 фактор риска – 9 (23,7 %), 2 фактора – 9 (23,7 %), 3 фактора – 1 (2,6 %)).

Уровень ПСА через 4–6 нед после операции составлял <0,2 нг/мл у 34 (89,5 %) пациентов и был ≥0,2 нг/мл (0,3–7,3 нг/мл) у 4 (10,5 %) больных, включая 3 (7,9 %) пациентов, получавших адъювантную гормонотерапию или гормонотерапию.

Рецидив зарегистрирован у 9 (23,7 %) оперированных больных в среднем через 37,9 (3,8–92,7) мес после РПЭ (местный рецидив – 6 (15,8 %), метастазы – 2 (5,3 %), местный рецидив и метастазы – 1 (2,6 %)). Шести (15,8 %) пациентам с местным рецидивом проводилось локальное спасительное лечение (гормонотерапия – 5 (13,2 %), брахитерапия – 1 (2,6 %)) с полным эффектом. Во всех 6 наблюдениях отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса, послужившее показанием к назначению АДТ (4 (10,5 %)), АДТ в комбинации с доцетакселом (1 (2,6 %)) или энзалутамидом (1 (2,6 %)). В 3 (7,9 %) случаях больные с диссеминацией опухолевого процесса после операции получали АДТ (в 1 (2,6 %) случае – в комбинации с энзалутамидом).

Четырехлетняя безрецидивная (БРВ), специфическая (СВ), общая (ОВ) и кардиоспецифическая (КСВ) выживаемость оперированных больных составила 54,6; 100; 87,5 и 87,5 % соответственно. Проведен анализ зависимости выживаемости от возраста, индекса Чарльсона, исходного уровня ПСА, грейда ISUP, категорий cT и cN, группы риска, объема операции, патоморфологических факторов риска. В малой выборке признаков, значимо влиявших на выживаемость, не выделено.

Согласно медицинской документации, у 7 (6,2 %) из 113 пациентов, включая 1 (0,9 %) больного, не завершившего ДЛТ, развилась мочеполовая токсичность III степени (лучевой цистит). Тяжелой гастроинтестинальной токсичности в группе не отмечено.

Рецидив РПЖ зарегистрирован у 26 (23,9 %) из 109 больных, завершивших запланированный курс ДЛТ в среднем через 48,3 (0,7–185,5) мес после прекращения противоопухолевого лечения. ПСА-рецидив имел место в 5 (4,6 %) наблюдениях и у 4 (3,7 %) больных относился к группе низкого риска по критериям Европейской ассоциации урологов (EAU); продолженный рост первичной опухоли зарегистрирован

в 3 (2,8 %), метастазы – в 15 (13,7 %), местный рецидив и диссеминация опухолевого процесса – в 3 (2,8 %) случаях. Радиологически определяемые рецидивы во всех случаях сопровождалось повышением уровня ПСА. В 4 (3,7 %) случаях за пациентами с ПСА-рецидивами осуществлялось динамическое наблюдение, 3 (2,8 %) больных получали локальную спасительную терапию (гормонотерапия – 2 (1,9 %), брахитерапия – 1 (0,9 %)), в 19 (17,4 %) наблюдениях проводилась системная лекарственная терапия (АДТ – 15 (13,6 %), АДТ в комбинации с энзалутамидом – 2 (1,9 %) или доцетакселом – 2 (1,9 %)). Из 4 пациентов, находившихся под наблюдением, 1 больной в дальнейшем при продолженном росте ПСА получил АДТ, 3 мужчин живы с сохраняющимся стабильным уровнем ПСА без радиологического прогрессирования в течение 20–68 мес. У всех 3 пациентов, получавших спасительное локальное лечение, через 2,7–12,1 мес зарегистрировано прогрессирование, что послужило показанием к назначению системной противоопухолевой терапии (моно-АДТ – 2, АДТ в комбинации с апалутамидом – 1).

Четверо пациентов, не завершивших запланированный курс ДЛТ, в дальнейшем получали АДТ. На момент завершения сбора данных все 4 больных живы с признаками болезни, без прогрессирования на фоне терапии 1-й линии в среднем 33,0 (13,7–52,1) мес.

Четырехлетняя БРВ, СВ, ОВ и КСВ облученных больных составила 77,3; 95,0; 92,7 и 91,9 % соответственно. Проведен анализ зависимости выживаемости от возраста, индекса Чарльсона, исходного уровня ПСА, грейда ISUP, категорий cT и cN, группы риска, СОД, неoadъювантной и адъювантной АДТ, ее продолжительности, в том числе – с поправкой на группы риска. Значимыми факторами неблагоприятного прогноза БРВ являлись категория cN1 (4-летняя БРВ – 85,2 % vs. 50,0 %; $p = 0,045$), очень высокий риск (4-летняя БРВ – 81,9 % vs. 26,9 %; $p = 0,049$), а также СОД облучения <70 Гр (4-летняя БРВ – 84,8 % vs. 72,0 %; $p = 0,030$). В много-

Таблица 2. Выживаемость пациентов ≥ 75 лет с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от вида радикального лечения, %

Table 2. Survival of the patients ≥ 75 years with non-metastatic prostate cancer depending on the type of radical treatment, %

4-летняя выживаемость 4-year survival	Радикальная простатэктомия ($n = 38$) Radical prostatectomy ($n = 38$)	Дистанционная лучевая терапия ($n = 113$) External beam radiation therapy ($n = 113$)	p
Безрецидивная Recurrence-free	54,6	77,3	0,032
Специфическая Cancer-specific	100	95,0	0,345
Общая Overall	87,5	92,7	0,178
Кардиоспецифическая Cardiac-specific	87,5	91,9	0,626

факторном анализе независимых факторов риска выживаемости не выявлено. Факторов, значимо влиявших на СВ, не выделено. В однофакторном анализе единственным признаком, достоверно снижавшим ОВ, являлся индекс коморбидности Чарльсона ≥ 8 (4-летняя ОВ — 93,8 % vs. 84,4 %; $p = 0,05$).

Во всей популяции исследования 4-летняя БРВ, СВ, ОВ и КСВ составила 74,5; 96,3; 91,2 и 90,8 % соответственно. Отмечено значимое снижение БРВ в группе оперированных больных по сравнению с пациентами группы ДЛТ ($p = 0,032$), что при средних сроках наблюдения не транслировалось в снижение СВ и ОВ ($p > 0,05$ для всех). Значимых различий в КСВ между группами не выявлено ($p = 0,626$) (табл. 2).

Обсуждение

В России доля нематастатического РПЖ у пациентов с впервые установленным диагнозом достигает 79 % [1]. Стандартными подходами к лечению больных данной категории являются РПЭ и радикальная лучевая терапия; допустимыми опциями — активное наблюдение, а также немедленная или отсроченная АДТ [3]. По мере увеличения возраста и закономерного повышения коморбидной нагрузки заболевших частота применения радикальных методов снижается, что обусловлено повышением рисков, ассоциированных с лечением [4].

Мы провели ретроспективное исследование базы данных ЕМИАС (2004–2023), направленное на оценку результатов РПЭ и ДЛТ у пациентов старческого возраста с нематастатическим РПЖ. Частота использования хирургического лечения в нашей серии наблюдений оказалась в 3 раза ниже по сравнению с ДЛТ, несмотря на сопоставимость лечебных групп по возрасту и индексу коморбидности Чарльсона. Это созвучно с данными других авторов. Так, S.K. Bechis и соавт. продемонстрировали, что частота РПЭ, выполняемой при нематастатическом РПЖ, почти вдвое ниже в возрастной группе ≥ 75 лет по сравнению с возрастной группой < 75 лет [5].

В крупном популяционном исследовании отмечена прямая корреляция частоты и степени тяжести ранних послеоперационных осложнений робот-ассистированной лапароскопической РПЭ с возрастом [6]. Тем не менее частота репортированных осложнений в нашей серии наблюдений была минимальной (7,8 %). Периоперационной летальности не зарегистрировано. Однако следует принимать во внимание ретроспективный характер сбора данных, который мог повлиять на качество собранной информации.

В группе из 38 оперированных пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений, была высока частота факторов неблагоприятного прогноза. РПЭ рекомендована больным РПЖ сT1–4N0M0, тем не менее хирургическое лечение применялось при категории cN1

в 3 (7,9 %) наблюдениях. При анализе объема РПЭ обращает на себя внимание неадекватный объем операции у 23,7 % пациентов, относившихся к группам промежуточного и высокого риска, но не подвергнутых тазовой лимфодиссекции. Гистологически распространение опухоли за пределы капсулы железы выявлено в 23,7 %, в регионарные лимфатические узлы — в 15,8 % случаев; в 21,1 % препаратов верифицирована аденокарцинома предстательной железы грейдов ISUP 4–5. Частота выявления опухолевых клеток по краю хирургического разреза составила 2,6 %. Обращают на себя внимание гипостадирующие категорий Т у 13,2 % и N у 7,9 % больных, а также клиническое занижение истинного грейда ISUP в 13,2 % случаев. У 50 % пациентов имелось не менее 1 гистологически подтвержденного фактора риска рецидива. Доля больных с послеоперационным уровнем ПСА $\geq 0,2$ нг/мл достигла 10,5 %. Тем не менее 4-летняя ОВ равнялась 87,5 %, СВ — 100 %, БРВ — 54,6 %. Полученные результаты представляются сопоставимыми с ранее опубликованными данными у сходных по характеристикам, но не отобранных по возрасту больных [7, 8]. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной эффективности и приемлемой безопасности РПЭ у пациентов старческого возраста.

Дистанционная лучевая терапия оказалась более востребованной опцией для радикального лечения нематастатического РПЖ у больных 75 лет и старше, вошедших в нашу серию наблюдений. Среди 113 больных РПЖ T1–4N0–1M0 доминировали пациенты групп промежуточного неблагоприятного, высокого и крайне высокого риска (62,8 %). Запланированный курс ДЛТ удалось завершить у большинства (96,5 %) больных, в 4 (3,5 %) случаях лечение было прервано из-за некомплаентности больных или непереносимой токсичности. Согласно данным ЕМИАС, профиль безопасности ДЛТ у пациентов старческого возраста был благоприятным: мочеполовая токсичность достигла III степени в 6,2 % случаев, тяжелой гастроинтестинальной токсичности не отмечено. Однако ретроспективный характер исследования не позволяет полностью полагаться на полученные результаты.

Пациенты, включенные в исследование, получали лечение с 2000 г., что, несомненно, отразилось на методике облучения. Тем не менее необходимо отметить, что СОД 64 Гр является субоптимальной; по нашим данным, СОД < 70 Гр является фактором неблагоприятного прогноза БРВ ($p = 0,03$). Более того, в последних исследованиях показано, что традиционная СОД 70 Гр уступает СОД от 75,6 до 79,2 Гр в стандартных фракциях на область предстательной железы с семенными пузырьками или без них в отношении частоты биохимических и клинических рецидивов, а по некоторым данным, приводит к улучшению показателей ОВ у пациентов с РПЖ группы низкого риска. Для больных

групп промежуточного и высокого риска наилучшие результаты продемонстрированы при облучении в СОД до 81,0 Гр [9–11].

У больных неметастатическим РПЖ АДТ увеличивает эффективность радикальной ДЛТ [12]. Неоадьювантная АДТ, по данным метаанализа 3 рандомизированных клинических исследований (РКИ), значительно увеличивает выживаемость без ПСА-рецидива, не влияя на риск смерти от РПЖ [12]. Метаанализ 2 РКИ (Ottawa 0101 и NRG RTOG 9413), основанный на данных 1065 пациентов, показал, что неоадьювантная АДТ уступает адьювантной в отношении частоты биохимических рецидивов, беспрогрессивной и безметастатической выживаемости [13]. В связи с этим все текущие международные и национальные рекомендации отдают предпочтение АДТ в адьювантном режиме, резервируя краткосрочную неоадьювантную АДТ для отобранных пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей [3, 14]. Частота применения неоадьювантной АДТ в нашей серии наблюдений, включавшей пациентов старческого возраста, была очень высока (65,5 %), что обусловлено низким качеством мочеиспускания у больных в возрасте ≥ 75 лет, не позволяющим рассчитывать на возможность проведения ДЛТ без перерыва до ликвидации хронической задержки мочи. В нашем исследовании влияния неоадьювантного лечения на показатели БРВ, СВ и ОВ не выявлено.

В метаанализе 4 исторических РКИ продемонстрировано, что адьювантная и конкурентная АДТ у больных РПЖ, получающих ДЛТ, ассоциирована со значимым снижением риска смерти при сроках наблюдения от 5 лет (отношение рисков 1,29; 95 % доверительный интервал 1,07–1,56) [12]. Последние РКИ свидетельствуют, что клиническую пользу от адьювантного лечения получают больные групп промежуточного и высокого риска, при этом длительность курса АДТ должна определяться в зависимости от исходного прогноза. Ключевым вопросом у пациентов старческого возраста является оптимальная продолжительность адьювантной АДТ. На основании данных РКИ DFCI 95096 (2008), EORTC 22961 (2009) и RTOG 99-10 (2015) пациентам групп промежуточного неблагоприятного риска рекомендована краткосрочная адьювантная АДТ в течение 4–6 мес, обеспечивающая снижение риска смерти от любой причины и риска смерти от РПЖ по сравнению с наблюдением и не уступающая в отношении ОВ длительному адьювантному лечению в течение 9–36 мес [15–18]. В 3 РКИ и 1 метаанализе данных больных групп высокого и очень высокого риска выявлено, что длительная адьювантная АДТ увеличивает ОВ по сравнению с краткосрочной терапией [19–22]. В 2 РКИ доказано отсутствие преимуществ 36-месячной адьювантной АДТ по сравнению с 18-месячной в отношении влияния на ОВ пациентов

групп промежуточного и высокого риска [23, 24]. В нашей серии наблюдений адьювантная АДТ применялась у 70 % пациентов, при этом показания к лечению были завышены у 6,2 % пациентов группы низкого риска, в 1,8 % наблюдений применялась не рекомендованная по данному показанию хирургическая кастрация, а у 3,5 % больных группы высокого риска использовалась краткосрочная АДТ. Мы не выявили влияния назначения и длительности адьювантной терапии на показатели СВ и ОВ, что, как мы полагаем, отражает низкую частоту отклонений от стандартов лечения в рутинной клинической практике г. Москвы. Тем не менее, принимая во внимание повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне АДТ, нарастающего по мере увеличения возраста, длительная АДТ у пациентов 75 лет и старше может быть ограничена 18 мес.

В нашем исследовании 4-летняя ОВ, СВ и БРВ больных, получавших ДЛТ, составила 92,7; 95,0 и 77,3 % соответственно. Ожидаемо значимыми факторами неблагоприятного прогноза БРВ являлись категория cN1, очень высокий риск, а также СОД облучения < 70 Гр. Единственным значимым фактором риска ОВ являлся индекс коморбидности Чарльсона > 8 ($p = 0,05$). Эти данные не противоречат результатам крупных исследований, включавших пациентов более молодого возраста [19], и подтверждают целесообразность использования радикальной ДЛТ при неметастатическом РПЖ, развившемся в возрасте ≥ 75 лет, с включением АДТ в схему лечения больных групп промежуточного и высокого риска.

Оптимальный метод радикального лечения неметастатического РПЖ остается предметом дискуссий в течение нескольких десятилетий. В крупнейшем РКИ, сравнивавшем наблюдение, РПЭ и ДЛТ у пациентов, не стратифицированных по возрасту, вид лечения не оказывал влияния на 15-летнюю летальность, обусловленную РПЖ [25]. Прямых сравнительных исследований радикального хирургического и лучевого лечения неметастатического РПЖ у пациентов старческого возраста не проводилось. В нашей серии наблюдений хирургическое лечение значимо уступало ДЛТ в отношении БРВ, что, вероятнее всего, можно связать с особенностями селекции больных и неадекватным объемом операции у 23,7 % пациентов. Однако показатели СВ и ОВ в группах оказались сопоставимы.

Рецидивы РПЖ после радикального лечения развились у 23,2 % наших больных: ПСА-рецидив — у 3,3 %, местный рецидив — у 6,0 %, диссеминация опухолевого процесса — у 13,9 %. После выявления прогрессирования под наблюдением было оставлено 2,6 %, спасительное локальное лечение получили 6,0 %, противоопухолевую терапию — 14,6 % больных. Динамическое наблюдение при ПСА-рецидивах группы низкого риска EAU позволило избежать назначения

АДТ в 4 из 5 случаев; в 1 наблюдении противоопухолевая терапия была назначена при дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса. Данная тактика доказала свою безопасность в РКИ TOAD, не выявившем значимых различий ОВ пациентов с метастатическим РПЖ, получавших немедленную или отсроченную АДТ [26]. Аналогичные данные были получены в регистровом исследовании, не продемонстрировавшем улучшения показателей ОВ при немедленном назначении АДТ пациентам с ПСА-рецидивами РПЖ после радикального лечения. При этом значимыми факторами риска ОВ являлись молодой возраст, высокая категория Т и сумма баллов по шкале Глисона, а также время удвоения ПСА <12 мес [27]. Вопрос о назначении спасительного локального лечения у больных старческого возраста с местными рецидивами РПЖ остается недостаточно изученным. С одной стороны, спасительное местное воздействие позволяет отсрочить назначение АДТ, с другой стороны, существует риск развития осложнений, снижающих качество оставшейся жизни при сомнительных шансах реализации преимуществ локального лечения в отношении ее продления. Тем не менее все пациенты из нашей серии, подвергнутые спасительной терапии, дожили до последующего прогрессирования после локального лечения и получили АДТ.

На наш взгляд, подход к лечению больных в возрасте ≥ 75 лет с прогрессированием РПЖ после радикального лечения должен быть индивидуальным. При ПСА-рецидиве необходима стратификация пациентов в группы риска EAU, позволяющая выделить кандидатов для динамического наблюдения, дающего выигрыш в отношении времени вне лечения. При местных рецидивах у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни допустимо проведение спасительного местного лечения. При местных рецидивах, не подлежащих местному воздействию и не вызвавших появления симптомов, у больных с малой ожидаемой продолжительностью жизни можно рассмотреть возможность отсроченного лечения. Вероятно, формулируя показания к немедленной АДТ при бессимптомном местном рецидиве, следует ориентироваться на те же критерии, которые

используются при выборе выжидательной тактики при первичном неметастатическом РПЖ (исходная группа риска). ПСА-рецидивы группы высокого риска, симптомные местные рецидивы, не подлежащие локальному воздействию, и диссеминация опухолевого процесса служат показанием к назначению противоопухолевой терапии в соответствии с распространенностью РПЖ.

Заключение

Радикальное хирургическое и лучевое лечение неметастатического РПЖ у больных старческого возраста обладают приемлемым профилем безопасности и обеспечивают показатели эффективности, сопоставимые с историческими данными, полученными у пациентов, не отобранных по возрасту. Больные в возрасте ≥ 75 лет с индексом коморбидности Чарльсона < 8 могут рассматриваться в качестве оптимальных кандидатов для радикального лечения. РПЭ у пациентов данной возрастной категории должна выполняться в стандартном объеме, соответствующем рискам экстракапсулярного распространения и метастазирования в регионарные лимфатические узлы. ДЛТ необходимо проводить до СОД не менее 70 Гр с конкурентной и адъювантной АДТ в течение 4–6 мес у больных группы промежуточного неблагоприятного или не менее 18 мес у пациентов групп высокого и очень высокого риска. Неoadъювантная АДТ допустима у больных с выраженными нарушениями мочеиспускания. Подход к лечению больных в возрасте ≥ 75 лет с прогрессированием РПЖ после радикального лечения должен быть индивидуальным. Отсроченное лечение — опция выбора при ПСА-рецидивах группы низкого риска EAU и бессимптомных местных рецидивах у больных с малой ожидаемой продолжительностью жизни. При местных рецидивах у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни допустимо проведение спасительного местного лечения. ПСА-рецидивы группы высокого риска, симптомные местные рецидивы, не подлежащие радикальному локальному лечению, и диссеминация опухолевого процесса служат показанием к назначению противоопухолевой терапии в соответствии с распространенностью РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–53. DOI: 10.1002/ijc.31937
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):640–60. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on drug treatment of prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):640–60. (In Russ.).

4. Houterman S., Janssen-Heijnen M.L., Verheij C.D. et al. Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):179–84. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500868
5. Bechis S.K., Carroll P.R., Cooperberg M.R. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29(2):235–41. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.2075
6. Preisser F., Mazzone E., Nazzani S. et al. Impact of age on perioperative outcomes at radical prostatectomy: a population-based study. *Eur Urol Focus* 2020;6(6):1213–9. DOI: 10.1016/j.euf.2018.12.006
7. Gurung P.M.S., Wang B., Hassig S. et al. Oncological and functional outcomes in patients over 70 years of age treated with robotic radical prostatectomy: a propensity-matched analysis. *World J Urol* 2021;39(4):1131–40. DOI: 10.1007/s00345-020-03304-x
8. Yamada Y., Teshima T., Fujimura T. et al. Comparison of perioperative outcomes in elderly (age ≥ 75 years) vs. younger men undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *PLoS One* 2020;15(6):e0234113. DOI: 10.1371/journal.pone.0234113
9. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M. et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044
10. Xu N., Rossi P.J., Jani A.B. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 Gy to 81.0 Gy in prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34(1):11–5. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181cae8c6
11. Eade T.N., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):682–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.008
12. Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(4):CD006019. DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub2
13. Spratt D.E., Malone S., Roy S. et al. Prostate radiotherapy with adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) improves metastasis-free survival compared to neoadjuvant ADT: an individual patient meta-analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(2):136–44. DOI: 10.1200/JCO.20.02438
14. NCCN guideline for prostate cancer. Available at: <https://www.nccn.org/home>
15. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R. et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529
16. D'Amico A.V., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289–95. DOI: 10.1001/jama.299.3.289
17. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8
18. Jones C.U., Hunt D., McGowan D.G. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1012348
19. Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021
20. Bolla M., de Reijke T.M., Van Tienhoven G. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0810095
21. Zapatero A., Guerrero A., Maldonado X. et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):320–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70272-X
22. Kishan A.U., Wang X., Seiferheld W. et al. Association of Gleason grade with androgen deprivation therapy duration and survival outcomes: a systematic review and patient-level meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;5(1):91–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3732
23. Nabid A., Carrier N., Martin A.G. et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.018
24. Denham J.W., Joseph D., Lamb D.S. et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):267–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30757-5
25. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al.; ProtecT Study Group. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122
26. Duchesne G.M., Woo H.H., Bassett J.K. et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727–37.
27. Boorjian S.A., Thompson R.H., Tollefson M.K. et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59(6):893–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.026

Вклад авторов

М.И. Волкова, И.С. Аль-Акел: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Я.В. Грднева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Р.И. Рябинин: написание текста статьи;

И.А. Покатаев: анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.I. Volkova, I.S. Al-Akel: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

Ya.V. Gridneva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

R.I. Ryabinin: article writing;

I.A. Pokataev: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

И.С. Аль-Акел / I.S. Al-Akel: <https://orcid.org/0000-0002-2855-5767>

Я.В. Гриднева / Ya.V. Gridneva: <https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Р.И. Рябинин / R.I. Ryabinin: <https://orcid.org/0009-0006-2514-4619>

И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia.

Побочные эффекты и осложнения высокодозной брахитерапии: обзор литературы и собственное наблюдение

Е.О. Щукина¹, В.А. Бирюков¹, О.Б. Карякин¹, С.А. Иванов^{1,2}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Елизавета Олеговна Щукина shukina-elizavet@mail.ru

Введение. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы занимает 1-е место, составляя 17 %. Несмотря на высокую эффективность лучевых методов лечения рака предстательной железы, в среднем у 20 % больных после проведенного лечения формируются лучевые повреждения органов малого таза: мочевого пузыря, прямой кишки и внутритазовой клетчатки.

Цель исследования — оценить ранние и поздние осложнения высокодозной брахитерапии.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы, а также проанализированы собственные результаты лечения 276 пациентов с использованием высокодозной брахитерапии в монорежиме в различных режимах фракционирования — 19 Гр за 1 фракцию и 15 Гр за 2 фракции.

Результаты. Проведение высокодозной брахитерапии в монорежиме сопровождается низкой частотой развития осложнений. Статистически значимых различий между однофракционным и двухфракционным режимами не получено. При оценке степени тяжести осложнений по шкале RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) не зарегистрировано осложнений выше III степени. Ранние осложнения диагностированы в 1,1 %, поздние — в 3,3 % случаев. Между основной группой и группой сравнения не выявлено статистически значимых различий в частоте симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей согласно анкетированию по опроснику IPSS (International Prostate Symptom Score). Средний балл по IPSS до начала лечения составлял 4,0 (3,0–6,0) в основной группе и 4,0 (3,0–8,5) в группе сравнения. Длительность наблюдения за пациентами в основной группе составила в среднем 65,0 (60,0–70,0) мес, в группе сравнения — 55,0 (49,5–65,0) мес. После проведенного лечения средний балл по IPSS составил 5,0 (4,0–5,0) в основной группе и 5,0 (3,0–7,0) в группе сравнения.

Заключение. Высокодозная брахитерапия как в монорежиме, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией — безопасный и эффективный метод лечения рака предстательной железы. Серьезные или поздние осложнения встречаются редко, однако могут развиваться менее выраженные токсические явления I или II степени тяжести. Необходимы тщательный отбор пациентов к проведению брахитерапии, выбор методов планирования терапии, а также активное ведение ранней и поздней токсичности многопрофильной командой, обладающей знаниями и опытом лечения побочных эффектов и осложнений лучевой терапии, что может помочь оптимизировать лечение пациентов с помощью высокодозной брахитерапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокодозная брахитерапия, побочный эффект брахитерапии, осложнение брахитерапии

Для цитирования: Щукина Е.О., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Иванов С.А. Побочные эффекты и осложнения высокодозной брахитерапии: обзор литературы и собственное наблюдение. Онкоурология 2024;20(3):67–79.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-67-79>

Side effects and complications of high dose-rate brachytherapy: literature review and our own observations

E.O. Shchukina¹, V.A. Biryukov¹, O.B. Karyakin¹, S.A. Ivanov^{1,2}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Elizaveta Olegovna Shchukina shukina-elizavet@mail.ru

Background. Among malignant tumors in men in Russia, prostate cancer is the most common comprising 17 %. Despite the high effectiveness of radiotherapy for prostate cancer in about 20 % of patients, radiation damage of the pelvic organs develops affecting bladder, rectum, and intrapelvic cellular tissue.

Aim. To evaluate early and late complications of high dose-rate brachytherapy.

Materials and methods. Literature review was performed, and our own results of treatment of 276 patients using high dose-rate brachytherapy as monotherapy with different fractionation regimens: 19 Gy per 1 fraction and 15 Gy per 2 fractions were analyzed.

Results. High dose-rate brachytherapy as monotherapy is associated with low complication rate. There were no statistically significant differences between single- and two-fraction regimens. Evaluation of complication severity per the RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) classification did not show complication severity above grade III. Early complications were diagnosed in 1.1 %, late in 3.3 % of cases. Between the treatment and comparison groups, no statistically significant differences in the frequency of urinary system organ symptoms per the IPSS (International Prostate Symptom Score) questionnaire were registered. Mean score per the IPSS prior to treatment was 4.0 (3.0–6.0) in the treatment group and 4.0 (3.0–8.5) in the comparison group. Mean follow-up duration in the treatment group was 65.0 (60.0–70.0) months, in the comparison group – 55.0 (49.5–65.0) months. After the treatment, mean IPSS score was 5.0 (4.0–5.0) in the treatment group and 5.0 (3.0–7.0) in the comparison group.

Conclusion. High dose-rate brachytherapy as monotherapy and in combination with external beam therapy is a safe and effective treatment method in prostate cancer. Serious and late complications are rare, however toxic effects of severity grades I or II can develop. Careful patient selection for brachytherapy, therapy planning methods, as well as active management of early and late toxicity by a multidisciplinary team with knowledge and experience in treatment of side effects of radiotherapy can help optimize treatment with high dose-rate brachytherapy.

Keywords: prostate cancer, high dose-rate brachytherapy, side effect of brachytherapy, brachytherapy complication

For citation: Shchukina E.O., Biryukov V.A., Karyakin O.B., Ivanov S.A. Side effects and complications of high dose-rate brachytherapy: literature review and our own observations. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):67–79. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-67-79>

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) является ведущей локализацией и, согласно последним данным, занимает 1-е место, составляя 17 % [1]. На сегодняшний день у 65,2 % пациентов с впервые выявленным РПЖ заболевание диагностируется на I–II стадиях [2]. Для пациентов данной группы применяются активное наблюдение и хирургическое лечение — радикальная простатэктомия или лучевая терапия, которая включает дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и внутритканевую лучевую терапию — брахитерапию [3–5].

Несмотря на высокую эффективность как хирургических, так и лучевых методов лечения РПЖ, следует отметить, что у части больных после проведенного лечения возможно развитие осложнений. Так, после лучевой терапии в среднем у 20 % пациентов формируются лучевые повреждения органов малого таза: мочевого пузыря, прямой кишки и внутритазовой клетчатки. Анатомическая близость и гистологическая схожесть этих органов определяют сходность патологических процессов, происходящих в них в результате проведения лучевой терапии. Отрицательное действие ионизирующего излучения на эти органы складывается из ряда патологических эффектов, таких как:

- образование в большом количестве свободных радикалов;
- возникновение тромбозов мелких сосудов с последующей ишемизацией тканей вплоть до образования лучевых язв;
- развитие радиационно-индуцированного фиброза, выраженность которого прямо пропорциональна величине суммарной поглощенной дозы, режиму фракционирования и времени после проведения лучевой терапии [6].

Большинство авторов местные лучевые повреждения подразделяют на ранние (лучевые реакции) и поздние. Ранние лучевые повреждения развиваются в процессе проведения лучевой терапии или в ближайшие 3 мес после ее завершения. Они носят функциональный характер и часто бывают обратимыми. Большинство из них купируется в течение 4 мес. Под поздними лучевыми повреждениями подразумевают осложнения лучевой терапии, которые формируются в более поздние сроки (не ранее 3 мес после ее окончания) и, как правило, приобретают хроническое течение [7]. Изучение частоты побочных эффектов важно при оценке любой медицинской процедуры.

Цель исследования — оценить ранние и поздние осложнения высокомоментной брахитерапии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 276 пациентов с РПЖ на базе отделения лучевого и хирургического методов лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии с 2016 по 2019 г.

В зависимости от режима высокомоментной брахитерапии (ВМ-БТ) пациенты были разделены на 2 группы: в основной группе ВМ-БТ проводилась за 1 фракцию и суммарной очаговой дозой (СОД) 19 Гр ($n = 130$ (47,1 %)), в группе сравнения – за 2 фракции и СОД 15 Гр ($n = 146$ (52,9 %)).

Средний возраст пациентов основной группы составил $66,78 \pm 6,06$ года (95 % доверительный интервал (ДИ) 65,73–67,83). Инициальный уровень простатического специфического антигена (ПСА) – 7,15 (5,7–9,1) нг/мл. Средний инициальный объем предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) был равен 39,5 (31,0–49,0) см³. Всем пациентам до брахитерапии проводилась урофлоуметрия, оценивался показатель максимальной скорости мочеиспускания ($Q_{\max}$). В основной группе средний показатель $Q_{\max}$ составил 17,55 (13,0–21,0) мл/с. Также пациенты до начала лечения заполняли опросник IPSS (International Prostate Symptom Score). Средний балл по IPSS в данной группе составил 4,0 (3,0–6,0). У 65 (50,0 %) пациентов по данным МРТ диагностирована категория заболевания T1c, у 52 (40,0 %) – T2a, у 4 (3,1 %) – T2b, у 9 (6,9 %) – T2c (рис. 1). У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. Сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) (1-я градирующая группа ISUP (International Society of Urological Pathology)) диагностирована у 118 (90,8 %) пациентов, 7 (3 + 4) (2-я градирующая группа ISUP) – у 10 (7,7 %), 7 (4 + 3) – у 2 (1,5 %) (рис. 2). Средний уровень ПСА после лечения составил 0,59 (0,2–1,25) нг/мл.

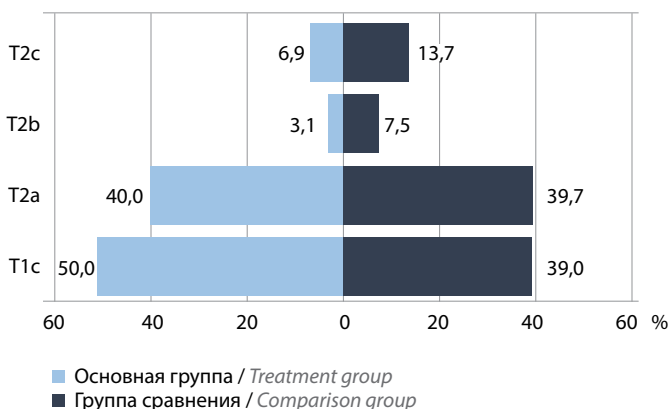


Рис. 1. Распределение пациентов по категории T
Fig. 1. Patient distribution per the T category

Средний возраст пациентов группы сравнения составил $65,68 \pm 6,99$ года (95 % ДИ 64,54–66,83). Инициальный уровень ПСА – 7,0 (5,48–8,55) нг/мл. Средний инициальный объем предстательной железы по данным МРТ был равен 43,0 (32,0–52,0) см³. В группе сравнения средний показатель $Q_{\max}$ составил 18,0 (15,0–23,0) мл/с. Также пациенты до начала лечения заполняли опросник IPSS. Средний балл по IPSS в данной группе составил 4,0 (3,0–8,5). У 57 (39,0 %) пациентов по данным МРТ диагностирована категория заболевания T1c, у 58 (39,7 %) – T2a, у 11 (7,5 %) – T2b, у 20 (13,7 %) – T2c (см. рис. 1). У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. Сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) (1-я градирующая группа ISUP) диагностирована у 118 (80,8 %) пациентов, 7 (3 + 4) (2-я градирующая группа ISUP) – у 24 (16,4 %), 7 (4 + 3) – у 4 (2,7 %) (см. рис. 2). Средний уровень ПСА после лечения составил 0,2 (0,03–0,5).

Характеристика пациентов основной группы и группы сравнения представлена в табл. 1.

Результаты

У всех 276 пациентов в первые дни после лечения наблюдались лучевые реакции в виде дизурических явлений. С учетом опыта отделения в проведении низкомоментной брахитерапии пациентам в раннем периоде назначали нестероидные противовоспалительные препараты, α -адреноблокаторы и антибиотикопрофилактика.

За время наблюдения острая задержка мочи зарегистрирована у 1 (0,8 %) пациента основной группы и у 2 (1,4 %) пациентов группы сравнения. Хроническая задержка мочи, потребовавшая эпицистостомии, – у 2 (1,5 %) и 1 (0,7 %); стриктура уретры – у 1 (0,8 %) и 1 (0,7 %) пациента соответственно (табл. 2).

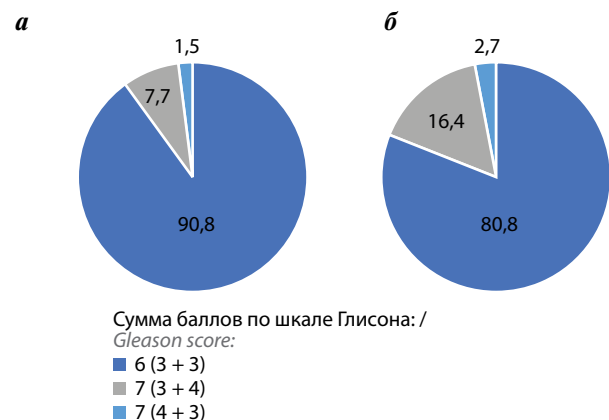


Рис. 2. Распределение пациентов по градирующим группам ISUP (Международного общества урологических патологов): а – основная группа; б – группа сравнения
Fig. 2. Patient distribution per the ISUP (International Society of Urological Pathology) grading groups: а – treatment group; б – comparison group

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	19 Гр × 1 (n = 130) 19 Gy × 1 (n = 130)	15 Гр × 2 (n = 146) 15 Gy × 2 (n = 146)	p
Средний возраст (95 % доверительный интервал), лет Mean age (95 % confidence interval), years	66,78 ± 6,06 (65,73–67,83)	65,68 ± 6,99 (4,54–66,83)	0,169
Средний инициальный уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean baseline prostate-specific antigen level (range), ng/mL	7,15 (5,7–9,1)	7,0 (5,48–8,55)	0,416
Средний объем предстательной железы (диапазон), см ³ Mean prostate volume (range), cm ³	39,5 (31,0–49,0)	43,0 (32,0–52,0)	0,314
Средняя Q _{max} (диапазон), мл/с Mean Q _{max} (range), mL/s	17,55 (13,0–21,0)	18,0 (15,0–23,0)	0,273
Средний балл по IPSS до лечения (диапазон) Mean IPSS score before treatment (range)	4,0 (3,0–6,0)	4,0 (3,0–8,5)	0,743
Категория Т, n (%): T category, n (%): T1c (122 – 44,2 %) T2a (110 – 39,9 %) T2b (15 – 5,4 %) T2c (29 – 10,5 %)	65 (50,0) 52 (40,0) 4 (3,1) 9 (6,9)	57 (39,0) 58 (39,7) 11 (7,5) 20 (13,7)	0,062 V = 0,164
Сумма баллов по шкале Глисона (градирующая группа ISUP), n (%): Gleason score (ISUP grading group), n (%): 6 (3 + 3) (ISUP 1) (236 – 85,5 %) 7 (3 + 4) (ISUP 2) (34 – 12,3 %) 7 (4 + 3) (ISUP 3) (6 – 2,2 %)	118 (90,8) 10 (7,7) 2 (1,5)	118 (80,8) 24 (16,4) 4 (2,7)	0,067 V = 0,141

Примечание. Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания; IPSS – International Prostate Symptom Score (международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы).

Note. Q_{max} – peak flow rate; IPSS – International Prostate Symptom Score.

Степень тяжести возникших в результате лечения лучевого цистита и лучевого ректита оценивалась по шкале RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

В основной группе лучевой цистит I степени тяжести выявлен у 2 (1,5 %) пациентов, II степени – у 1 (0,8 %), III степени и выше не диагностирован. Лучевой ректит I степени тяжести зафиксирован у 1 (0,8 %) пациента, II степени тяжести – у 1 (0,8 %).

В группе сравнения лучевой цистит I степени тяжести выявлен у 3 (2,1 %) пациентов, II степени – у 2 (1,4 %), III степени – у 1 (0,7 %). Лучевой ректит I степени тяжести зафиксирован у 4 (2,7 %) пациентов, II степени тяжести и выше в данной группе не диагностирован (см. табл. 2).

Все осложнения были разделены на ранние и поздние. У 3 (1,1 %) пациентов были зарегистрированы ранние осложнения, у 9 (3,3 %) – поздние.

При анализе частоты осложнений в зависимости от времени возникновения и режима фракционирования

статистически значимых различий не получено (p = 0,384) (табл. 3).

Также был проведен сравнительный анализ частоты развития осложнений в зависимости от возраста пациентов (табл. 4).

В группе пациентов до 50 лет осложнений не выявлено. У пациентов в возрасте от 50 до 60 лет острая задержка мочи, стриктура уретры, лучевой цистит и лучевой ректит диагностированы по 1 (2,3 %) случаю. Среди пациентов от 61 до 70 лет острая задержка мочи диагностирована в 1 (0,6 %) случае, хроническая задержка мочи – в 1 (0,6 %), лучевой цистит – в 3 (1,8 %), лучевой ректит – в 2 (1,2 %). В группе пациентов старше 70 лет острая задержка мочи зарегистрирована у 1 (1,5 %) пациента, хроническая – у 2 (2,9 %), стриктура уретры – у 1 (1,5 %), лучевой цистит – у 5 (7,4 %), лучевой ректит – у 3 (4,4 %).

В целях оценки симптомов мочеиспускания опросник IPSS является полезным и необходимым инстру-

Таблица 2. Осложнения высокодозной брахитерапии в зависимости от режима фракционирования

Table 2. Complications of high dose-rate brachytherapy depending on fractionation regimen

Осложнение Complication	19 Гр × 1 (n = 130), n (%) 19 Gy × 1 (n = 130), n (%)	15 Гр × 2 (n = 146), n (%) 15 Gy × 2 (n = 146), n (%)	p	V	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)
Острая задержка мочи Acute urinary retention	1 (0,8)	2 (1,4)	1,0	0,029	0,56 (0,05–6,23)
Хроническая задержка мочи Chronic urinary retention	2 (1,5)	1 (0,7)	0,603	0,041	2,27 (0,2–25,28)
Стриктура уретры Urethral stricture	1 (0,8)	1 (0,7)	1,0	0,005	1,12 (0,07–18,15)
Лучевой цистит: Radiation cystitis:					
0 степень grade 0	127 (97,7)	140 (95,9)			
I степень grade I	2 (1,5)	3 (2,1)	1,0	0,067	—
II степень grade II	1 (0,8)	2 (1,4)			
III степень grade III	0	1 (0,7)			
Лучевой ректит: Radiation proctitis:					
0 степень grade 0	128 (98,5)	142 (97,3)			
I степень grade I	1 (0,8)	4 (2,7)	0,279	0,097	—
II степень grade II	1 (0,8)	0			

Таблица 3. Частота ранних и поздних осложнений в группах в зависимости от режима фракционирования

Table 3. Frequency of early and late complications in the groups depending on fractionation regimen

Осложнения Complications	19 Гр × 1 (n = 130), n (%) 19 Gy × 1 (n = 130), n (%)	15 Гр × 2 (n = 146), n (%) 15 Gy × 2 (n = 146), n (%)	p	V
Отсутствовали Absent	126 (96,9)	138 (94,5)		
Ранние Early	0	3 (2,1)	0,384	0,1
Поздние Late	4 (3,1)	5 (3,4)		

ментом [8]. Пациенты его заполняли до и после лечения. Между основной группой и группой сравнения не выявлено статистически значимых различий по степени изменения баллов по IPSS. Средний балл по IPSS до начала лечения составил 4,0 (3,0–6,0) в основной группе и 4,0 (3,0–8,5) в группе сравнения. Длительность наблюдения за пациентами в основной группе составила в среднем 65,0 (60,0–70,0) мес, в группе

сравнения 55,0 (49,5–65,0) мес. После проведенного лечения балл по IPSS составил 5,0 (4,0–5,0) в основной группе и 5,0 (3,0–7,0) в группе сравнения (табл. 5).

Между группами пациентов с рецидивом заболевания и без него не выявлено статистически значимых различий в среднем балле по IPSS как до проведенного лечения, так и после него (табл. 6).

Таблица 4. Частота развития осложнений высокодозной брахитерапии в монорежиме в зависимости от возраста пациентов, n (%)
Table 4. Frequency of development of high dose-rate brachytherapy complications depending on patients' ages, n (%)

Осложнение Complication	Всего Total	<50 лет (n = 2) <50 years (n = 2)	50–60 лет (n = 43) 50–60 years (n = 43)	61–70 лет (n = 163) 61–70 years (n = 163)	>70 лет (n = 68) >70 years (n = 68)	p
Острая задержка мочи Acute urinary retention	3 (1,1)	0	1 (2,3)	1 (0,6)	1 (1,5)	0,741
Хроническая задержка мочи Chronic urinary retention	3 (1,1)	0	0	1 (0,6)	2 (2,9)	0,235
Стриктура уретры Urethral stricture	2 (0,7)	0	1 (2,3)	0	1 (1,5)	0,175
Осложнения: Complications:						
ранние early	3 (1,1)	0	1 (2,3)	1 (0,6)	1 (1,5)	0,271
поздние late	9 (3,3)	0	1 (2,3)	3 (1,8)	5 (7,4)	
Лучевой цистит Radiation cystitis	9 (3,3)	0	1 (2,3)	3 (1,8)	5 (7,4)	0,154
Лучевой ректит Radiation proctitis	6 (2,2)	0	1 (2,3)	2 (1,2)	3 (4,4)	0,319

Таблица 5. Средний балл по опроснику IPSS до и после лечения в зависимости от режима фракционирования
Table 5. Mean score per the IPSS questionnaire before and after treatment depending on fractionation regimen

Балл по IPSS IPSS score	19 Гр × 1 (n = 130) 19 Gy × 1 (n = 130)	15 Гр × 2 (n = 146) 15 Gy × 2 (n = 146)	p
До лечения Before treatment	4,0 (3,0–6,0)	4,0 (3,0–8,5)	0,743
После лечения After treatment	5,0 (4,0–5,0)	5,0 (3,0–7,0)	0,766

Примечание. Здесь и в табл. 6: IPSS – International Prostate Symptom Score (международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы).
Note. Here and in table 6: IPSS – International Prostate Symptom Score.

Таблица 6. Средний балл по опроснику IPSS до и после лечения в зависимости от наличия рецидива заболевания
Table 6. Mean score per the IPSS questionnaire before and after treatment depending on the presence of disease recurrence

Балл по IPSS IPSS score	Рецидив отсутствовал (n = 244) Recurrence absent (n = 244)	Рецидив имелся (n = 32) Recurrence present (n = 32)	p
До лечения Before treatment	4,0 (3,0–7,0)	4,0 (3,0–6,0)	0,812
После лечения After treatment	5,0 (3,5–7,0)	5,0 (4,0–7,5)	0,468

Обсуждение

Несмотря на то что «золотым стандартом» лечения локализованного РПЖ является хирургическое вмешательство, на сегодняшний день как лучевая терапия, так и активное наблюдение доказывают свою эффективность при РПЖ.

В 2023 г. группой исследователей ProtecT были опубликованы результаты рандомизированного контрольного исследования, в котором 1643 пациента с локализованным РПЖ были распределены на 3 группы: активного наблюдения (n = 545), хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии (n = 553)

и лучевой терапии ($n = 545$). У 77,2 % мужчин морфологически была верифицирована аденокарцинома 1-й градирующей группы (сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3)), у 76,0 % диагностирован РПЖ категории T1c. Согласно критериям D'Amico к группе промежуточного риска относились 369 (24,1 %) мужчин, к группе высокого риска — 147 (9,6 %). За период наблюдения 15 лет зафиксировано 45 (2,7 %) случаев летального исхода по причине прогрессирования заболевания: 17 (3,1 %) — в группе активного наблюдения, 12 (2,2 %) — в группе простатэктомии и 16 (2,9 %) — в группе лучевой терапии. Таким образом, показатели выживаемости составили приблизительно 97 % независимо от группы. Однако в этом исследовании не оценивались результаты брахитерапии [9]. Наблюдательных исследований, сравнивающих брахитерапию с другими радикальными методами лечения в долгосрочной перспективе, недостаточно [10].

Также участники исследования ProtecT заполняли анкеты до лечения, через 6 и 12 мес после рандомизации и ежегодно после этого. Оценивались реакции со стороны мочевыделительной системы и прямой кишки, генитоуринарные, гастроинтестинальные осложнения, эректильная функция, а также влияние лечения на качество жизни. Анализ оценки функции мочевыделительной системы и качества жизни показал, что простатэктомия оказывала наибольшее негативное влияние на удержание мочи через 6 мес, и, несмотря на некоторое восстановление удержания мочи в будущем, в данной группе результаты оставались хуже, чем в группах лучевой терапии и активного наблюдения. Показатели симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей в течение 6 мес были хуже в группе лучевой терапии, чем в других группах лечения, но спустя данный период были аналогичны показателям в группах простатэктомии и активного наблюдения. Исходно 67 % мужчин сообщали о достаточно высокой эректильной функции, спустя 6 мес этот показатель снизился до 52 % в группе активного наблюдения, до 22 % в группе лучевой терапии и до 12 % в группе простатэктомии. Наибольший процент гастроинтестинальной токсичности был в группе лучевой терапии, особенно через 6 мес. При сравнении качества жизни не выявлено существенных различий между группами лечения в показателях физического и психического здоровья по шкале общего состояния здоровья SF-12, в баллах по шкале HADS или в каких-либо показателях по шкале симптомов или функций EORTC QLQ-C30 на 5-м году [11].

Несколько исследований, посвященных сравнению эффективности лечения пациентов с локализованным РПЖ, продемонстрировали, что, несмотря на более низкие показатели общей выживаемости при проведении брахитерапии и ДЛТ, чем при простатэктомии, опухолевоспецифическая выживаемость

не отличалась, что доказывает эффективность данных методов лечения РПЖ [12–14].

Группой исследователей из Испании было проведено когортное исследование с целью сравнить за 10-летний период эффективность различных вариантов лечения больных локализованным РПЖ. В исследование были включены 704 пациента с локализованным РПЖ, которым была проведена радикальная простатэктомия ($n = 192$), брахитерапия ($n = 317$) или ДЛТ ($n = 195$). Пациентам, подвергшимся хирургическому вмешательству, была выполнена открытая радикальная позадилоная простатэктомия. Нервосберегающая методика была применена у 27 % пациентов. В группе брахитерапии была проведена низкоэнергетическая брахитерапия источником излучения ^{125}I . СОД составляла 144 Гр. ДЛТ проводилась с использованием 3D-конформной методики (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр). СОД составила 74 (65–78) Гр, при этом только 7 пациентов получили дозу <70 Гр. Десятилетняя общая выживаемость составила 85,3 % (95 % ДИ 80,5–90,5) у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, 78,1 % (95 % ДИ 73,7–82,8) у пациентов группы брахитерапии и 73,3 % (95 % ДИ 67,4–79,8) у пациентов группы ДЛТ. РПЖ явился причиной смерти в 1,9 % случаев в группе брахитерапии и в 6,2 % в группе ДЛТ. Частота биохимического рецидива составила 23,8; 29,1 и 43,0 % в группах радикальной простатэктомии, брахитерапии и ДЛТ. Биохимический рецидив развивался в среднем через 4,4 года после лечения: в течение 2 лет после радикальной простатэктомии, 4,8 года после брахитерапии и 4,6 года после ДЛТ [10]. Таким образом, результаты этого исследования, показавшие отсутствие различий в общей выживаемости между группами, согласуются с данными рандомизированного клинического исследования ProtecT [9]. Брахитерапия показала более низкий риск биохимического рецидива, чем ДЛТ (29,1 % против 43,0 %), но более высокий риск, чем радикальная простатэктомия (29,1 % против 23,8 %).

В нескольких исследованиях изучались осложнения различных методов лечения РПЖ. Так, в исследовании B.W. Gou и соавт. проанализированы данные 1503 пациентов с РПЖ промежуточного риска, которые получили лечение в период с 2004 по 2007 г. Радикальная простатэктомия была проведена 819 пациентам, ДЛТ — 574 и брахитерапия — 110. Медиана периода наблюдения составила 10,0; 9,6 и 9,8 года соответственно. Десятилетняя частота тяжелых генитоуринарных осложнений составила 10,1; 12,5 и 4,6 % соответственно [14].

Для оценки степени тяжести осложнений лучевой терапии на сегодняшний день наиболее распространенной является шкала критериев токсичности лучевой терапии онкологической группы RTOG и EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [15]. Одновременно с этой шкалой для оценки степени ослож-

нений используется шкала Общих терминологических критериев для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [16].

В работе К. Yoshida и соавт. у 100 пациентов оценили ранние и поздние гастроинтестинальные и генитоуринарные осложнения с использованием систем оценки CTCAE v.3.0 и RTOG после проведенной ВМ-БТ в монорежиме, а также изучили прогностические факторы поздней токсичности. ВМ-БТ проводилась в режимах: 38 Гр за 4 фракции, 40 Гр за 5 фракций, 54 Гр за 9 фракций за 5 дней и 49 Гр за 7 фракций. Частота ранней гастроинтестинальной токсичности I и II степеней по шкале RTOG составила 34 и 5 %, по критериям CTCAE v.3.0 — 29 и 1 % соответственно. Частота ранней генитоуринарной токсичности I степени по шкале RTOG составила 66 %, II степени — 18 %, III степени — 11 %; по критериям CTCAE v.3.0 — 65, 22 и 9 % соответственно. Частота поздней гастроинтестинальной токсичности I и II степеней по критериям CTCAE v.3.0 составила 4 и 2 % соответственно; II степени по шкале RTOG — 5 %. Частота поздней генитоуринарной токсичности I степени по шкале RTOG составила 29 %, II степени — 5 %, III степени — 2 %; по критериям CTCAE v.3.0 — 47, 10 и 2 % соответственно. Сравнение показало, что существуют значительные различия

в степени поздней генитоуринарной токсичности между CTCAE v.3.0 и RTOG. Поздняя токсичность IV или V степени не была выявлена ни у одного из пациентов. Оценка по шкале CTCAE v.3.0 выявила больше генитоуринарных осложнений I–II степеней, чем оценка по RTOG ($p = 0,01$) (табл. 7) [17].

В обзоре литературы R. Matta и соавт. описаны частота и факторы риска развития токсичности различных методов лучевой терапии в лечении РПЖ [18]. При применении технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка излучения (IMRT) и 3D-конформной методики, у пациентов наблюдалось снижение частоты острой и поздней гастроинтестинальной токсичности II степени и выше [19, 20]. В метаанализе 23 исследований не выявлено различий в показателях поздней генитоуринарной токсичности, в то время как IMRT незначительно увеличивала частоту острых генитоуринарных осложнений II степени и выше [19]. В более поздних исследованиях показано снижение генитоуринарной токсичности при использовании IMRT [20, 21]. В исследовании III фазы у мужчин, которым проводилась IMRT с увеличением дозы до 79,2 Гр, использование гидрогелевого спейсера снизило риск поздней гастроинтестинальной токсичности G2+ с 6 до 0 % [22].

Таблица 7. Частота развития генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности по критериям RTOG и CTCAE v.3.0, n (%)

Table 7. Frequency of genitourinary and gastrointestinal toxicity development per the RTOG and CTCAE v.3.0 criteria, n (%)

Токсичность Toxicity	0 степень Grade 0	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III
RTOG				
Ранняя гастроинтестинальная Early gastrointestinal	61 (61)	34 (34)	5 (5)	0
Ранняя генитоуринарная Early genitourinary	5 (5)	66 (66)	18 (18)	11 (11)
Поздняя гастроинтестинальная Late gastrointestinal	84 (95)	5 (5)	0	0
Поздняя генитоуринарная Late genitourinary	62 (64)	28 (29)	5 (5)	2 (2)
CTCAE v.3.0				
Ранняя гастроинтестинальная Early gastrointestinal	68 (70)	28 (29)	1 (1)	0
Ранняя генитоуринарная Early genitourinary	4 (4)	63 (65)	21 (22)	9 (9)
Поздняя гастроинтестинальная Late gastrointestinal	93 (94)	4 (4)	2 (2)	0
Поздняя генитоуринарная Late genitourinary	40 (40)	47 (47)	10 (10)	2 (2)

Примечание. RTOG — Radiation Therapy Oncology Group (Американская онкологическая группа по радиационной терапии); CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие терминологические критерии для нежелательных явлений).
Note. RTOG — Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Вследствие низкого значения α/β при РПЖ, использование гиподифракционирования дозы может улучшить онкологические результаты без повышения токсичного влияния на нормальные ткани [23]. Умеренное гиподифракционирование является стандартом для ДЛТ РПЖ (2,1–3,5 Гр/фракция). В одном из крупных исследований гиподифракционирования (СННiP) не обнаружено различий в генитоуринарной токсичности высокой степени при гиподифракционировании дозы по сравнению со стандартным фракционированием [24]. Острая генитоуринарная токсичность G2+ наблюдалась у 46–49 % пациентов в разных группах. Через 5 лет генитоуринарные осложнения G3+ были зафиксированы у 1 % пациентов. На сегодняшний день в качестве буста ДЛТ рекомендуется проведение брахитерапии. Сочетанная лучевая терапия, по сравнению с увеличением дозы ДЛТ, приводит к улучшению показателей безрецидивной выживаемости при РПЖ высокого риска. В крупнейшем исследовании сочетанной лучевой терапии ASCENDE-RT, в ходе которого пациенты получали комбинацию ДЛТ до СОД 46 Гр с последующим бустом низкомощностной брахитерапии ^{125}I , было обнаружено, что кумулятивная частота поздней генитоуринарной токсичности G3+ составляет 18 % в группе брахитерапии, причем примерно половина приходится на стриктуры уретры, по сравнению с 5 % в группе ДЛТ (78 Гр). Большая часть осложнений были преходящими, так как распространенность генитоуринарной токсичности G3+ через 5 лет снизилась до 9 % в группе сочетанного лечения [25]. Аналогично в другом по величине исследовании, в котором пациенты были рандомизированы в группы ДЛТ в дозе 55 Гр или сочетанной лучевой терапии (ДЛТ (35,75 Гр в 13 фракциях) с последующим бустом брахитерапии (17 Гр)), совокупная частота генитоуринарной токсичности G3+ за 7 лет составила 31 % [26].

B.D. Willen и соавт. провели сравнительный анализ эффективности и безопасности ВМ-БТ в монорежиме и в виде буста к ДЛТ у 247 пациентов группы промежуточного неблагоприятного риска прогрессирования по NCCN (National Comprehensive Cancer Network), получивших лечение с 1997 по 2020 г. В когорте ВМ-БТ в виде буста наблюдалась статистически более высокая частота острой дизурии ($p = 0,003$) и острой диареи ($p = 0,002$). Частота других показателей острой генитоуринарной токсичности была сопоставимой, включая все показатели генитоуринарной токсичности II степени и выше. Ранняя гастроинтестинальная токсичность $\geq$ II степени была статистически выше также в когорте ВМ-БТ в виде буста к ДЛТ ($p = 0,012$) (табл. 8) [27].

В недавнем обзоре литературы K. Martell и соавт., посвященном побочным эффектам и осложнениям ВМ-БТ, проведен анализ 64 исследований, в которых оценивали осложнения после ВМ-БТ как в монорежиме, так и в сочетании с ДЛТ. Токсичность IV степе-

ни составила $<0,5$ % во всех исследованиях, токсичности V степени не наблюдалось. Наиболее частыми зарегистрированными случаями острой генитоуринарной токсичности II степени при проведении ВМ-БТ в монорежиме были необходимость кратковременной катетеризации мочевого пузыря (1–22 %), задержка мочеиспускания (0–31 %) и диарея (0–10 %). Наиболее частыми при проведении сочетанной лучевой терапии (ДЛТ + буст брахитерапии) также были необходимость в кратковременной катетеризации (1–12 %), частое или urgentное мочеиспускание (8–12 %) и диарея (0–10 %). Проявлениями поздней генитоуринарной токсичности II степени при проведении ВМ-БТ в монорежиме были частое или urgentное мочеиспускание (0–25 %), дизурия (0–11 %), задержка мочеиспускания (0–45 %), гематурия (0–19 %) и эректильная дисфункция (6–75 %). Распространенными поздними проявлениями генитоуринарной токсичности при сочетанной лучевой терапии были частое или urgentное мочеиспускание (8–13 %), дизурия (2–12 %), острая задержка мочи (1–48 %), гематурия (0–14 %), ректальное кровотечение (0–12 %) и эректильная дисфункция (25–80 %) (табл. 9) [28].

Частота острой гастроинтестинальной токсичности III степени составила 1,6 (0,9–2,5 %) при ВМ-БТ в монорежиме и 0,6 (0–1,7) % при проведении сочетанной лучевой терапии. Частота поздней гастроинтестинальной токсичности – 1,6 (1,0–2,3 %) и 2,1 (0,9–3,8 %) соответственно (см. табл. 9). Степень тяжести острой и поздней токсичности согласно шкале RTOG была аналогична таковой при оценке по критериям CTCAE. Таким образом, был сделан вывод о низкой частоте генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности III степени при проведении ВМ-БТ [28].

Несмотря на хорошую переносимость, проведение брахитерапии приводит к возникновению симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, а у некоторых пациентов развивается задержка мочи. В.Н. Нап и соавт. отметили, что у большинства пациентов в той или иной степени развиваются острые симптомы раздражения или обструкции мочевыводящих путей [29].

K. Martell и соавт. выделили факторы, влияющие на безопасность проведения брахитерапии. На этапе отбора пациентов необходимо учитывать то, что пациенты с большим объемом предстательной железы, ранее существовавшими симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей и/или имеющие в анамнезе вмешательства на уретре до лечения (например, трансуретральная резекция, лазерная абляция) предрасположены к развитию острых и поздних мочевых осложнений после ВМ-БТ [28]. В одном из исследований была продемонстрирована высокая частота генитоуринарной токсичности (39 % случаев III степени и в первую очередь стриктуры) после ВМ-БТ у пациентов с предшествующей трансуретральной резекцией

Таблица 8. Частота ранней и поздней токсичности в зависимости от проведенного лечения, n (%)

Table 8. Frequency of early and late toxicities depending on treatment, n (%)

Токсичность Toxicity	Высокомощная брахитерапия в моноре- жиме (n = 62) High dose-rate brachytherapy as monotherapy (n = 62)	Высокомощная брахитерапия в виде буста (n = 60) Boost high dose-rate brachytherapy (n = 60)	p
Ранняя токсичность Early toxicity			
Любая гастроинтестинальная ≤II степени Any gastrointestinal grade ≤II	64 (98,5)	53 (86,9)	0,012
Любая гастроинтестинальная ≥II степени Any gastrointestinal grade ≥II	1 (1,5)	8 (13,1)	—
Любая ранняя генитоуринарная ≤II степени Any early genitourinary grade ≤II	43 (69,4)	44 (73,3)	0,627
Любая ранняя генитоуринарная ≥II степени Any early genitourinary grade ≥II	19 (30,6)	16 (26,75)	—
Поздняя токсичность Late toxicity			
Любая поздняя гастроинтестинальная ≤II степени Any late gastrointestinal grade ≤II	56 (98,2)	60 (100)	0,487
Любая поздняя гастроинтестинальная ≥II степени Any late gastrointestinal grade ≥II	1 (1,8)	0	—
Любая поздняя генитоуринарная ≤II степени Any late genitourinary grade ≤II	45 (77,6)	48 (80)	0,748
Любая поздняя генитоуринарная ≥II степени Any late genitourinary grade ≥II	13 (22,4)	12 (20)	—

Таблица 9. Ранние и поздние генитоуринарные и гастроинтестинальные осложнения высокомощной брахитерапии (адаптировано из [28]), %

Table 9. Early and late genitourinary and gastrointestinal complications of high dose-rate brachytherapy (adapted from [28]), %

Осложнение Complication	Острые по шкале RTOG Acute per the RTOG scale	Поздние по шкале RTOG Late per the RTOG scale	Острые по критериям CTCAE Acute per the CTCAE criteria	Поздние по критериям CTCAE Late per the CTCAE criteria
Генитоуринарные осложнения Genitourinary complications				
Любое генитоуринарное II степени Any genitourinary grade II	8–19	20	1–39	0–48
Любое генитоуринарное III степени Any genitourinary grade III	5–13	2–3	0–5	0–10
Перфорация мочевого пузыря Bladder perforation	1	—	4	—
Катетеризация Catheterization	5–22	—	1–18	—
Учащенное/императивное мочеиспускание Frequent/imperative urination	—	—	0–21	0–25
Дизурия Dysuria	—	—	0–22	0–11

Окончание табл. 9
End of table 9

Осложнение Complication	Острые по шкале RTOG Acute per the RTOG scale	Поздние по шкале RTOG Late per the RTOG scale	Острые по критериям CTCAE Acute per the CTCAE criteria	Поздние по критериям CTCAE Late per the CTCAE criteria
Задержка мочи Urinary retention	10	—	0–31	0–45
Недержание мочи Urinary incontinence	5	—	0–3	0–9
Гематурия Hematuria	2	—	0–19	0–19
Гастроинтестинальные осложнения Gastrointestinal complications				
Любое гастроинтестинальное II степени Any gastrointestinal grade II	2–22	1–9	0–6	0–6
Любое гастроинтестинальное III степени Any gastrointestinal grade III	2–5	0–2	0–3	0–2
Проктит Proctitis	—	1	0–3	0–3
Диарея Diarrhea	10	8	0–6	0–6
Кровотечение из прямой кишки Rectal bleeding	—	1	—	0–4
Свищ Fistula	—	—	—	0–1
Эректильная дисфункция Erectile dysfunction	—	—	—	6–75

Примечание. RTOG — Radiation Therapy Oncology Group (Американская онкологическая группа по радиационной терапии);
CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие терминологические критерии для нежелательных явлений).
Note. RTOG — Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events.

предстательной железы и/или стриктурой уретры [30]. Этот риск может быть снижен за счет тщательного внимания к анатомии уретры и распределения дозы при планировании лечения. Во время проведения процедуры брахитерапии важно обращать внимание на положение пациента. Так, расширение тазового входа за счет сгибания бедра и изменения угла наклона таза путем размещения клина под ягодицами может быть эффективно у пациентов с большим объемом предстательной железы и узким тазом. Снижение частоты перфорации мочевого пузыря, наблюдаемой в 20 % случаев, обеспечивает контроль сагиттальных изображений при постановке игл. Оптимальную визуализацию уретры обеспечивает постановка катетера Фолея. Исключение перфорации уретры и мочевого пузыря снижает риск послеоперационной гематурии и/или тампонады мочевого пузыря. Следующим важным аспектом в проведении брахитерапии является выбор благоприятно-

го плана лечения. В настоящее время оптимальный режим ВМ-БТ не определен, наиболее часто используют схему фракционирования 13,5 Гр за 2 фракции для монорежима, в качестве буста многие центры применяют ВМ-БТ в дозе 15 Гр за фракцию. Таким образом, на снижение частоты осложнений ВМ-БТ и повышение эффективности данного метода оказывает влияние ряд факторов, которые следует учитывать при проведении лечения.

Заключение

Высокомощностная брахитерапия как в монорежиме, так и в сочетании с ДЛТ является распространенным методом лечения РПЖ. Серьезные острые или поздние осложнения встречаются редко, однако могут развиваться менее выраженные токсические явления I или II степени тяжести. Для оптимизации лечения с помощью ВМ-БТ необходимы тщательный отбор

больных для проведения брахитерапии и четкое следование критериям планирования процедуры. Также важно придерживаться тактики активного ведения острой

и поздней токсичности многопрофильной командой, обладающей знаниями и опытом лечения побочных эффектов и осложнений лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
 Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
 State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Минздрав России, 2021.
 Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
4. NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 1. 2023.
5. EAU Guidelines. Presented at the EAU Annual Congress, Milan, 2023.
6. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 704 с.
 Therapeutic radiology: National guideline. Eds.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 704 p. (In Russ.).
7. Сычева И.В., Пасов В.В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). Радиация и риск 2014;23(4):99–115.
 Sycheva I.V., Pasov V.V. Treatment of radiation-induced damage to pelvic organs following radiation therapy of early-stage prostate cancer (literature review). Radiatsiya i risk = Radiation and risk 2014;23(4):99–115. (In Russ.).
8. Li X., Fang D., Cooperberg M.R. et al. Long-term follow-up of International Prostate Symptom Score (IPSS) in men following prostate brachytherapy. World J Urol 2014;32(4):1061–6. DOI: 10.1007/s00345-013-1188-y
9. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al.; ProtecT Study Group. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2023;388(17):1547–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122
10. Suárez J.F., Zamora V., Garin O. et al. Mortality and biochemical recurrence after surgery, brachytherapy, or external radiotherapy for localized prostate cancer: a 10-year follow-up cohort study. Sci Rep 2022;12(1):12589. DOI: 10.1038/s41598-022-16395-w
11. Donovan J.L., Hamdy F.C., Lane J.A. et al.; ProtecT Study Group. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer (Erratum in: N Engl J Med 2023;388(23):2208). N Engl J Med 2016;375(15):1425–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1606221
12. Kibel A.S., Ciezki J.P., Klein E.A. et al. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. J Urol 2012;187(4):1259–65. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.084
13. Guo X.X., Xia H.R., Hou H.M. et al. Comparison of oncological outcomes between radical prostatectomy and radiotherapy by type of radiotherapy in elderly prostate cancer patients. Front Oncol 2021;11:708373. DOI: 10.3389/fonc.2021.708373
14. Goy B.W., Burchette R., Soper M.S. et al. Ten-year treatment outcomes of radical prostatectomy vs external beam radiation therapy vs brachytherapy for 1503 patients with intermediate-risk prostate cancer. Urology 2020;136:180–9. DOI: 10.1016/j.urology.2019.09.040
15. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
17. Yoshida K., Yamazaki H., Nakamara S. et al. Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. Anticancer Res 2014;34(4):2015–8. PMID: 24692740.
18. Matta R., Chapple C.R., Fisch M. et al. Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative narrative review. Eur Urol 2018. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.003
19. Yu T., Zhang Q., Zheng T. et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literatures. PLoS One 2016;11:e0154499. DOI: 10.1371/journal.pone.0154499
20. Viani G.A., Viana B.S., Martin J.E.C. et al. Intensity modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. Cancer 2016;122:2004–11. DOI: 10.1002/cncr.29983
21. Zapatero A., Roch M., Bchser D. et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intraprostate fiducial markers for localized prostate cancer. Clin Transl Oncol 2017;19:1161–7. DOI: 10.1007/s12094-017-1655-9
22. Mariados N., Sylvester J., Shah D. et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men under going prostate image-guided intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:971–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030
23. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional data sets: a/b = 1.4 (0.9–2.2) Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e17–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075
24. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H. et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol 2016;17:1047–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4
25. Rodda S., Tildesley S., Morris W.J. et al. ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:286–95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.008

26. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.01.007
27. Willen B.D., Salari K., Zureick A.H. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy *versus* as boost in unfavorable intermediate-risk localized prostate cancer: a matched-pair analysis. *Brachytherapy* 2023;S1538-4721(23)00055-7. DOI: 10.1016/j.brachy.2023.05.002
28. Martell K., Kollmeier M.A. Complications and side effects of high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2021;20(5):966–75. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.10.007
29. Han B.H., Demel K.C., Wallner K. et al. Patient reported complications after prostate brachytherapy. *J Urol* 2001;166(3):953–7. PMID: 11490253.
30. Demanes D.J., Rodriguez R.R., Schour L. et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1306–16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.014

Вклад авторов

Е.О. Шукина: сбор материала, анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
В.А. Бирюков: разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, обзор литературы по теме статьи, редактирование текста статьи;
О.Б. Карякин, С.А. Иванов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

E.O. Shchukina: material collection, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
V.A. Biryukov: developing the research design, material collection, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article editing;
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov: developing the research design, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Шукина / E.O. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>
В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

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 Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Андрогендепривационная терапия и кардиологические риски у больных раком предстательной железы. Все ли препараты одинаковы?

Б.Я. Алексеев^{1,2}, В.М. Перепухов¹, К.М. Ньюшко^{1,2}, М.Г. Полтавская³

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

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

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание в России у мужчин. Основой лекарственного лечения РПЖ на протяжении уже долгого времени является длительная андрогендепривационная терапия (АДТ), направленная на подавление нативного уровня тестостерона. На момент выявления РПЖ 2/3 мужчин имеют различные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или уже развившиеся ССЗ (четверть пациентов – ССЗ, ассоциированное с атеросклерозом; 45 % имеют диагноз артериальной гипертензии). Проведение АДТ ассоциировано с повышением риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Смерть больных РПЖ наступает по 2 основным причинам – непосредственно от рака или от ССЗ. Ранее предполагалось, что антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) имеют лучший профиль безопасности относительно агонистов ЛГРГ. При сравнении в метаанализах всей совокупности агонистов ЛГРГ (лейпрорелин, трипторелин, гозерелин, бусерелин) с антагонистами ЛГРГ выявлено, что риск серьезных ССО на фоне терапии антагонистами ЛГРГ был на 43 % ниже, чем на фоне терапии агонистами, однако при сравнении именно лейпрорелина с антагонистами в исследованиях не выявлено достоверной разницы по частоте ССО. Лейпрорелин является препаратом с наиболее благоприятным профилем кардиобезопасности среди АДТ и самым часто применяемым агонистом ЛГРГ в мире. Учитывая высокий риск ССЗ и ССО в популяции больных РПЖ, помимо лечения основного заболевания, следует тщательно контролировать и снижать риски развития ССЗ с момента диагностики РПЖ, информировать пациента о необходимости ведения здорового образа жизни, проводить терапию уже существующих ССЗ с назначением рациональных схем антигипертензивных, гиполипидемических и гипогликемических препаратов. Контроль и снижение рисков, а также лечение ССЗ необходимо выполнять на протяжении всего периода проведения АДТ. В статье предложен алгоритм стратификации кардиометаболического риска перед началом АДТ и мониторинга на фоне АДТ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, общая выживаемость, андрогендепривационная терапия, сердечно-сосудистое осложнение, агонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, антагонист лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, лейпрорелин

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Перепухов В.М., Ньюшко К.М., Полтавская М.Г. Андрогендепривационная терапия и кардиологические риски у больных раком предстательной железы. Все ли препараты одинаковы? Онкоурология 2024;20(3):80–93.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-80-93>

Androgen deprivation therapy and cardiological risks in patients with prostate cancer. Are all drugs the same?

B.Ya. Alekseev^{1,2}, V.M. Perepukhov¹, K.M. Nyushko^{1,2}, M.G. Poltavskaya³

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

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko kirandja@yandex.ru

Prostate cancer (PCa) is the most common oncological disease in men in Russia. For a long time, long-term androgen deprivation therapy (ADT) decreasing native testosterone level has been the basis of PCa drug therapy. At the time of PCa diagnosis, 2/3 of men have various risk factors for cardiovascular diseases (CVDs) or established CVDs (one fourth of the patients have CVDs associated with atherosclerosis; 45 % have a diagnosis of arterial hypertension). ADT is associated with increased risk of CVD and cardiovascular complications (CVC) development. Patients with PCa die of 2 main causes: directly due to cancer or due to CVD. Previously, luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists were considered to have a better safety profile compared to LHRH agonists. Comparison of all LHRH agonists (leuprorelin, triptorelin, goserelin, buserelin) with LHRH antagonists in meta-analyses showed that the risk of serious CVCs during LHRH antagonist therapy was 43 % lower than during agonist therapy. However, comparison of leuprorelin with antagonists did not show a significant difference in CVC rate. Leuprorelin is a drug with the most favorable profile of cardiological safety among the ADT drugs and the most frequently used LHRH agonist in the world. Considering high risk of CVDs and CVCs in patients with PCa, along with treatment of the main disease, careful control and reduction of risks of CVD development from the moment of PCa diagnosis should be implemented, the patients must be informed on the necessity of healthy lifestyle, established CVDs should be treated with rational regimens of antihypertensive, hypolipidemic, and hypoglycemic drugs. Risk control and reduction, as well as CVD treatment, should be performed for the whole duration of ADT. The article proposes an algorithm of cardiometabolic risk stratification prior to ADT initiation and during ADT.

Keywords: prostate cancer, overall survival, androgen deprivation therapy, cardiovascular complication, luteinizing hormone-releasing hormone agonist, luteinizing hormone-releasing hormone antagonist, leuprorelin

For citation: Alekseev B.Ya., Perepukhov V.M., Nyushko K.M., Poltavskaya M.G. Androgen deprivation therapy and cardiological risks in patients with prostate cancer. Are all drugs the same? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):80–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-80-93>

Введение

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин является рак предстательной железы (РПЖ). В мире в 2020 г., по данным Global Cancer Statistics, впервые выявлено 1 414 259 случаев РПЖ [1]. В России в 2023 г. выявлено 51 946 новых случаев РПЖ [2]. Основой лекарственного лечения РПЖ является андрогенная депривационная терапия (АДТ), которая применяется уже несколько десятилетий. АДТ назначается при метастатическом РПЖ, у пациентов с высоким риском прогрессирования в составе комбинированной гормонотерапии, при обнаружении метастазов в лимфатических узлах после радикальной простатэктомии, при локально распространенных опухолях, не подлежащих радикальному лечению или при выявлении биохимического рецидива после радикального лечения [3].

По данным нескольких крупных исследований, у пациентов, получающих АДТ, повышается риск развития как фатальных (в 2–5 раз), так и несмертельных

сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4–7]. Кроме этого, у мужчин, страдающих РПЖ, с наличием сердечно-сосудистых факторов риска или предшествующими сердечно-сосудистыми событиями риск возникновения ССО особенно высок [6, 7]. Основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), к ним относят ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт, сердечную недостаточность (СН), заболевания периферических артерий и ряд других [8].

По данным отчета о Глобальном бремени сердечно-сосудистых заболеваний и рисках, опубликованного в декабре 2023 г., стандартизированные по возрасту показатели смертности от ССЗ по регионам варьировали от 73,6 на 100 тыс. населения в Азиатско-Тихоокеанском регионе с высоким уровнем дохода до 432,3 на 100 тыс. населения в Восточной Европе. Глобальная смертность от ССЗ снизилась на 34,9 % с 1990 по 2022 г. ИБС имела самый высокий глобальный стандартизированный по возрасту показатель DALY (показатель количества потерянных лет здоровой жизни) — 2275,9

на 100 тыс. человек. Геморрагический и ишемический инсульты были следующими по значимости ССЗ. Стандартизированная по возрасту распространенность ССЗ колебалась от 5881,0 на 100 тыс. в Южной Азии до 11 342,6 на 100 тыс. населения в Центральной Азии. Высокое систолическое артериальное давление является причиной наибольшего количества ССЗ, стандартизированных по возрасту показателей DALY, – 2564,9 на 100 тыс. человек в мире [9].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных

У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, повышен риск развития ССЗ [10–12], в том числе из-за побочных эффектов противоопухолевой терапии [13]. Прогресс в диагностике и лечении различных онкологических заболеваний привел к увеличению популяции онкологических больных, получающих или получивших лечение и состоящих на учете (на 21 % за последние 5 лет – с 2019 по 2023 г.) [2], следовательно, растет и количество случаев сердечно-сосудистой патологии [14].

По данным крупного популяционного исследования, в котором были проанализированы данные 3 234 256 пациентов из США, риск смерти от ССЗ у больных РПЖ составлял 16,6 %. В период с 1973 по 2012 г. наибольшее абсолютное число пациентов среди 28 локализаций (49,2 %), умерших от ССЗ, пришлось на больных РПЖ и раком молочной железы [15].

Чем в более раннем возрасте диагностирован рак (любой локализации), тем выше у пациента риск смерти от ССЗ, а не от рака. Стоит отметить, что смертность от ССЗ у онкологических больных в возрасте 15–35 лет достаточно низкая: 340 случаев смерти в период с 1973 по 2012 г. У пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте до 55 лет риск смерти от ССЗ более чем в 10 раз выше, чем в общей популяции. Риск смерти от сердечно-сосудистых причин у онкологических больных постепенно снижается по мере увеличения возраста при постановке диагноза рака (у больных 55–64 лет стандартизированный коэффициент смертности (SMR) 7,5; 65–74 лет – SMR 3,8; 75–84 лет – SMR 2,4), и эта тенденция сохраняется в настоящее время, что связано с тем, что риск смерти от ССЗ в общей популяции увеличивается с возрастом. Первый год после выявления онкологического заболевания считается периодом с самым высоким риском смерти от ССЗ [15].

По данным ряда авторов, на момент выявления РПЖ >70 % мужчин уже имеют высокий риск развития ССЗ, с наличием ≥ 1 неконтролируемого фактора риска ССЗ [16–19]. Уровень тестостерона у мужчин начинает снижаться после 40 лет, что ассоциировано с увеличением риска смертности от ССЗ [20].

Патогенез развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных раком предстательной железы, получающих андрогендепривационную терапию

Существует несколько механизмов, повышающих риск развития ССЗ у больных РПЖ, которые получают АДТ. Еще в доклинических исследованиях на животных было показано, что тестостерон оказывает положительное влияние на интервал QT посредством увеличения экспрессии каналов K^+ в кардиомиоцитах мышей [21] или играет кардиопротективную роль против ишемии миокарда [22]. Кроме этого, тестостерон может вызывать артериальную вазодилатацию посредством увеличения продукции оксида азота в эндотелии сосудов [23] или блокады кальциевых каналов [24]. Снижение уровня сывороточного тестостерона, вызванное АДТ, нарушает баланс в описанных физиологических процессах и, таким образом, отрицательно влияет на сердечно-сосудистую систему.

Также было показано, что применение АДТ может иметь провоспалительное и протромботическое влияние, способствующее возникновению или прогрессированию атеросклеротических бляшек, что приводит к повышению риска развития ишемических событий [25]. В исследовании M.I. Panagiotis и соавт., в котором оценивалось здоровье сердечно-сосудистой системы у мужчин с метастатическим РПЖ, получавших АДТ, авторы описали значительное увеличение жесткости крупных артерий и аорты через 3–6 мес наблюдения за счет развития атеросклероза и фиброза их стенки [26]. Другим механизмом является способность агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) повышать уязвимость атеросклеротических бляшек [27] за счет стимуляции рецепторов ЛГРГ на Т-лимфоцитах, что увеличивает риск дестабилизации бляшек, их разрыва и последующих тромботических осложнений [28]. Кроме этого, развитию атеросклеротических бляшек может способствовать повышение уровня фолликулостимулирующего гормона, что было отмечено у мужчин, перенесших двустороннюю орхигектомию [29]. Согласно данным ряда исследований АДТ приводит к развитию инсулинорезистентности и изменению липидного профиля, что также увеличивает риск ССЗ [30–32]. Хорошо известный побочный эффект АДТ – увеличение массы тела, что, в свою очередь, является одним из факторов риска развития ССЗ и ассоциированной с ними смертности [33–35].

Сравнение нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы между агонистами и антагонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона

В систематическом обзоре A.J. Nelson и соавт. сравнивались нежелательные явления (НЯ) агонистов (гозерелина, лейпрорелина) и антагонистов (дегареликса,

релуголикса) ЛГРГ. В обзор вошли 11 проспективных исследований максимальной продолжительностью от 3 до 36 мес, в которых приняли участие 4248 пациентов. НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы развились у 152 пациентов: у 76 (2,9 %) из 2655, получавших антагонисты ЛГРГ, и у 76 (4,8 %) из 1593, получавших агонисты ЛГРГ. По сравнению с агонистами ЛГРГ объединенное отношение шансов развития ССО для антагонистов ЛГРГ составило 0,57 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,86) и 0,58 (95 % ДИ 0,32–1,08) для смерти от всех причин. Авторы пришли к выводу, что имеющиеся данные позволяют предположить, что антагонисты ЛГРГ связаны с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий и, возможно, смертности по сравнению с агонистами ЛГРГ [36].

В крупном ретроспективном исследовании А. Cicione и соавт. была проведена оценка сердечно-сосудистых НЯ антагониста ЛГРГ дегареликса и агонистов ЛГРГ бусерелина, гозерелина, лейпрорелина и трипторелина. В качестве сердечно-сосудистых НЯ рассматривались аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, нарушение мозгового кровообращения, инсульт, коронарный тромбоз, артериальная гипертензия (АГ), острый инфаркт миокарда (ОИМ), венозный тромбоз, транзиторная ишемическая атака.

Количество НЯ, зарегистрированных в базах данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EudraVigilance (EMA)), составило 5128 для дегареликса, 628 для бусе-

релина, 12 145 для гозерелина, 71 160 для лейпрорелина и 4969 для трипторелина. Из них ССО были зарегистрированы у 315/5128 (6 %) для дегареликса, у 55/628 (9 %) для бусерелина, у 843/12 145 (7 %) для гозерелина, у 3395/71 160 (5 %) для лейпрорелина и у 214/4969 (5 %) для трипторелина. В целом риск развития ССО для дегареликса был сопоставим с таковым для агонистов ЛГРГ. В частности, дегареликс продемонстрировал меньший риск ССО по сравнению с бусерелином (объединенный относительный риск (ОР) 0,13; $p < 0,05$) и гозерелином (объединенный ОР 0,88; $p < 0,05$), при этом статистически значимых различий по сравнению с лейпрорелином и трипторелином не выявлено ($p > 0,05$). Трипторелин ассоциировался с более частым развитием АГ, аритмий и коронарного тромбоза (не фатального) по сравнению с дегареликсом (рис. 1) [37].

Согласно отчетам по базам данных FDA и EudraVigilance (EMA), лейпрорелин – это наиболее часто назначаемый агонист ЛГРГ, за весь период использования которого частота ССО оказалась сопоставимой с дегареликсом. По данным FDA и EudraVigilance (EMA), обобщенный ОР сердечно-сосудистых НЯ между дегареликсом и лейпрорелином был сопоставим, не выявлено статистически значимой разницы в частоте развития ССО (аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, нарушение мозгового кровообращения, инсульт, венозный тромбоз, АГ, ОИМ, транзиторная ишемическая атака), кроме случаев развития коронарных тромбозов, частота которых была повышена для всех агонистов ЛГРГ по сравнению с дегареликсом (см. рис. 1) [37].

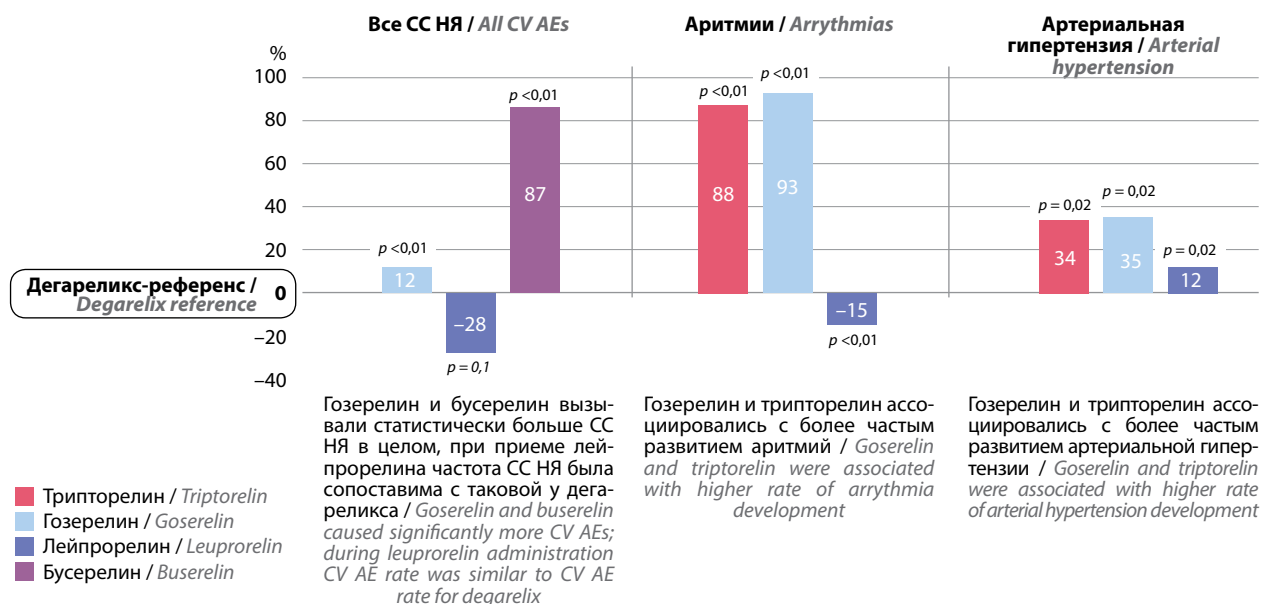


Рис. 1. Частота развития (%) сердечно-сосудистых нежелательных явлений (СС НЯ), вызванных приемом агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона по сравнению с антагонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона дегареликсом (адаптировано из [37])
Fig. 1. Frequency (%) of cardiovascular adverse events (CV AEs) caused by luteinizing hormone-releasing hormone agonists compared to luteinizing hormone-releasing hormone antagonist degarelix (adapted from [37])

Предположение о лучших показателях безопасности антагонистов в отношении риска развития ССО у больных РПЖ и с наличием атеросклеротических поражений сосудов остается спорным. В международном многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании PRONOUNCE, включившем 545 больных РПЖ из 113 центров в 12 странах с сопутствующим атеросклерозом артерий, которых рандомизировали 1:1 на терапию дегареликсом или лейпрорелином в течение 12 мес, не продемонстрировано значимых различий в частоте возникновения ССО. Первичной конечной точкой было время, когда у больных впервые выявляли серьезное ССО (комбинированная первичная конечная точка, включавшая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) в течение 12 мес. Средний возраст больных составил 73 года, у 49,8 % был локализованный РПЖ, у 26,3 % больных диагностирован местно-распространенный РПЖ, а у 20,4 % определялось метастатическое заболевание. Серьезные ССО возникли у 15 (5,5 %) пациентов, принимавших дегареликс, и у 11 (4,1 %) пациентов, получавших лейпрорелин (ОР 1,28; 95 % ДИ 0,59–2,79; $p = 0,53$). Исследование было прекращено досрочно из-за меньшего, чем планировалось, числа набранных пациентов и отсутствия различий в частоте основных ССО в течение 1 года между пациентами, получавшими дегареликс или лейпрорелин [38]. Принимая во внимание результаты этого исследования, в 2022 г. были внесены изменения в клинические рекомендации по АДТ, принятые в Канаде, отменяющие преимущественное назначение антагониста ЛГРГ у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда или инсульт [39].

В крупном ретроспективном исследовании, проведенном E.D. Crawford и соавт., в котором были проанализированы данные 45 059 больных РПЖ в США, получивших хотя бы 1 инъекцию гормональных препаратов, продемонстрировано, что риски НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и смерти от всех причин были несколько ниже в 1-й год после начала АДТ по сравнению с последующими годами. Риск ССО был выше для антагониста ЛГРГ по сравнению с агонистами ЛГРГ (ОР 1,62; 95 % ДИ 1,21–2,18; $p < 0,001$). Кроме этого, риск смерти от всех причин также был выше для антагониста ЛГРГ по сравнению с агонистами ЛГРГ (ОР 1,87; 95 % ДИ 1,39–2,51; $p < 0,001$). Скорректированный риск развития ССО с учетом множества факторов, включая возраст, условия лечения (онкология или урология), личный анамнез ССЗ, курение, расу, исходный индекс массы тела, исходный уровень простатического специфического антигена, этническую принадлежность, семейный анамнез ССЗ, АГ, использование статинов, наличие сахарного диабета (СД) и продолжительность АДТ, а также риск смерти от всех причин, были значительно выше у пациентов, принимавших антагонист ЛГРГ (на 62 и 87 %

выше соответственно) [40]. Следует отметить, что в США 90 % назначений препаратов агонистов ЛГРГ приходится на лейпрорелин, и большинство пациентов в данном анализе получали именно лейпрорелин в качестве агониста ЛГРГ [41].

В метаанализе 10 ретроспективных сравнительных исследований реальной клинической практики, опубликованном в сентябре 2024 г., в котором сравнивалась безопасность агонистов ЛГРГ и дегареликса, выявлено повышение относительного риска НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения дегареликса по сравнению с контрольной группой (объединенный ОР 1,31; 95 % ДИ 1,11–1,56). Авторы пришли к выводу, что дегареликс был ассоциирован с более частым развитием сердечно-сосудистых НЯ, чем агонисты ЛГРГ. Ограничением данного метаанализа является ретроспективный характер включенных исследований [42].

Исходя из вышеописанного, наиболее безопасным аналогом ЛГРГ для больных РПЖ в отношении рисков развития ССО является лейпрорелин. Лейпрорелин был первым синтезированным агонистом ЛГРГ [43, 44] и благодаря своей благоприятной переносимости на сегодняшний день является наиболее часто назначаемым препаратом для АДТ в мире [45, 46]. Лейпрорелина ацетат выпускают в виде 1-, 3-, 6- и 12-месячных депо-форм препарата под различными торговыми марками по всему миру [41, 47]. Среди различных форм выпуска препаратов именно депо-форма лейпрорелина ацетата 2-го поколения (Eligard®, Recordati SpA) позволила добиться последовательного и контролируемого высвобождения лейпрорелина между инъекциями и более эффективного снижения уровня тестостерона по сравнению с обычными агонистами ЛГРГ [48]. Eligard® — это лейпрорелина ацетат длительного действия на основе Atrigel®. Система доставки лекарств Atrigel® стала самым успешным примером формирования имплантатов *in situ* с момента разработки в 1989 г., она состоит из биоразлагаемого полимера, растворенного в биосовместимом, нетоксичном и смешиваемом с водой растворителе, в котором лекарство либо растворено, либо диспергировано [49]. После подкожной или внутримышечной инъекции растворитель диффундирует в окружающие жидкости, что приводит к гелеобразованию/осаждению полимера *in situ* в качестве имплантата, включающего действующий препарат. Это обеспечивает пролонгированное и равномерное высвобождение препарата из депо [50].

Сердечно-сосудистые осложнения антиандрогенов 2-го поколения, абиратерона

У большинства больных РПЖ, постоянно получающих АДТ, в конечном итоге развивается кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), в связи с чем больным назначают антиандрогены 2-го поколения (энзалутамид,

апалутамид, даролутамид) или ингибитор метаболизма андрогенов (абиратерона ацетат), химиотерапевтические препараты (доцетаксел, кабазитаксел). Данные препараты, в свою очередь, обладают теми или иными НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. На фоне химиотерапии доцетакселем описаны левожелудочковая диастолическая дисфункция и СН [51, 52].

Наиболее частым ССО при применении энзалутамида у пациентов с метастатическим КРППЖ является АГ. По данным исследования AFFIRM, новые случаи АГ отмечены у 6,6 % пациентов [53], в исследовании PREVAIL — у 13 % [54], в исследовании ENZAMET — у 8 % [55]. Другими, значительно более редкими ССО явились фибрилляция предсердий (2 % в исследовании PREVAIL) [54]. В исследовании PROSPER у пациентов с неметастатическим КРППЖ (нмКРППЖ) со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто была диагностирована АГ (12 %), реже — ОИМ, цереброваскулярное кровоизлияние и ишемия, а также СН, которые наблюдались у 5 % пациентов. Авторы подчеркнули, что факторами риска развития упомянутых осложнений являются возраст >75 лет, ССЗ в анамнезе, АГ, СД и дислипидемия [56]. По данным J.E. Salem и соавт., мужчины, получающие энзалутамид + АДТ, имеют повышенный риск удлинения интервала QT с развитием аритмии типа «пируэт» [57].

У больных нмКРППЖ, получавших апалутамид, наиболее частым ССО также явилась АГ: в SPARTAN — у 24,8 % пациентов [58], в TITAN — у 17,7 % [59], кроме того, сообщалось о развитии ИБС в 4 и 4,4 % случаев соответственно.

Прием даролутамида при нмКРППЖ ассоциирован с меньшим количеством развития ССО. Так, в исследовании ARAMIS в когорте даролутамида серьезные НЯ были зарегистрированы у 25 % участников, что привело к смерти 3,9 % пациентов. Фатальными ССО были СН (0,3 %), остановка сердца (0,2 %) и легочная эмболия (0,2 %). Кроме этого, сообщалось о регистрации случаев ИБС (4,0 % против 3,4 % в группе плацебо) и СН (2,1 % против 0,9 %). Не было зарегистрировано клинически значимых различий между даролутамидом и плацебо в частоте развития АГ [60].

В исследовании ARASENS оценивалась тройная комбинация АДТ + доцетаксел + даролутамид для лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ). Среди ССО, частота которых оказалась выше в группе даролутамида, чем в группе плацебо + АДТ + доцетаксел, была только АГ — 6,4 % в общей популяции и 7,9 % в европейской подгруппе [61]. Стоит отметить, что в настоящее время отсутствуют реальные исследования, оценивающие ССО, вызванные апалутамидом или даролутамидом.

Абиратерона ацетат является селективным ингибитором фермента CYP17A1 (17-альфа-гидроксилазы/C17,20-лиазы), который отвечает за катализацию син-

теза андрогенов. Абиратерон препятствует превращению 17-гидроксипрегненолона в дегидроэпиандростерон, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови [62]. Кроме этого, абиратерон снижает уровень кортизола в сыворотке крови, что ассоциировано с физиологической стимуляцией гипоталамо-гипофизарной системы и высвобождением адренокортикотропного гормона [62]. Адаптивное повышение уровня адренокортикотропного гормона приводит к накоплению минералокортикоидов, что в конечном итоге вызывает клинические осложнения, такие как задержка жидкости, гипертония или гипокалиемия [63], в связи с чем абиратерон применяется совместно с преднизолоном или метилпреднизолоном.

По данным исследования COU-AA-301, у пациентов с метастатическим КРППЖ после химиотерапии не было выявлено существенной разницы в частоте ССО при лечении абиратероном по сравнению с плацебо (13 % против 11 % соответственно; $p = 0,14$). Наиболее частыми НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы в группе абиратерона были тахикардия (3 %) и фибрилляция предсердий (2 %) [64].

В исследовании COU-AA-302 у больных метастатическим КРППЖ после химиотерапии ССО (ИБС, ОИМ, наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия и СН) наблюдались у 19 % пациентов группы абиратерона по сравнению с 16 % в группе плацебо [65]. В исследовании LATITUDE, оценивающей комбинацию абиратерона с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ, АГ III степени в группе абиратерона наблюдалась у 20 % пациентов (у 10 % в группе плацебо) [66].

Метаанализ проспективных рандомизированных клинических исследований (5445 пациентов) показал, что на фоне лечения абиратерона ацетатом ОР развития АГ любой степени составил 1,80 (95 % ДИ 1,47–2,19; $p < 0,001$), а риск развития АГ высокой степени был еще больше (ОР 2,11; 95 % ДИ 1,66–2,68; $p < 0,001$) [67]. Кроме этого, прием абиратерона был ассоциирован с синдромом приобретенного удлиненного интервала QT и аритмии типа «пируэт» [68].

Применение антиандрогенов 2-го поколения достоверно повышало частоту ССО у пациентов с метастатическим РПЖ [69]. В популяционном ретроспективном исследовании ($n = 3876$) на основе базы данных наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) с участием пациентов, получавших абиратерон или энзалутамид, продемонстрировано, что мужчины с сопутствующими ССЗ имеют более высокий риск смертности по сравнению с лицами, не имеющими ССЗ в анамнезе [70]. В то же время надлежащий контроль сопутствующих ССЗ до начала лекарственной терапии РПЖ может существенно снизить риск развития ССО [71].

Рекомендации по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов

В 2022 г. вышли актуальные на сегодняшний день рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), разработанные в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией (European Hematology Association, ЕНА), Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, ESTRO) и Международным кардиоонкологическим обществом (International Cardio-Oncology Society, IC-OS) [72]. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с применением АДТ, по данным рекомендаций ESC, представлена на рис. 2.

Прежде чем начать лечение злокачественного новообразования (ЗНО) с известным профилем сердечно-сосудистой токсичности, кардиоонкологическая бригада должна собрать данные о ранее диагностированных ССЗ, выявить и контролировать факторы риска развития ССЗ, а также определить соответствующий план профилактики и наблюдения для раннего выявления и надлежащего лечения потенциальных ССО. После завершения лечения ЗНО основное внимание смещается на координацию долгосрочного наблюдения и лечения. Для пациентов с длительным периодом лечения ЗНО, в том числе при РПЖ, с проведением терапии, повышающей риск развития ССО, наблюдение должно продолжаться до завершения лечения.

	АГ / HTN	ГГ/СД / HG/DM	СН / HF	ИБС / IHD	ФП / AF	↑QTc
Агонисты ЛГРГ / LHRH agonists						
Гозерелин / Goserelin	●	●	●	●		●
Лейпрорелин / Leuporelin	●					●
Трипторелин / Triptorelin	●	●				●
Антагонисты ЛГРГ / LHRH antagonists						
Дегареликс / Degarelix	●	●	●	●	●	●
Антиандрогены 1-го поколения / 1st generation antiandrogens						
Бикалутамид / Bicalutamide	●	●	●	●		●
Антиандрогены 2-го поколения / 2nd generation antiandrogens						
Апалутамид / Apalutamide	●	●	●	●		●
Даролутамид / Darolutamide	●		●	●		●
Энзалутамид / Enzalutamide	●			●		●
Ингибитор синтеза андрогенов / Androgen synthesis inhibitor						
Абиратерон / Abiraterone	●	●	●	●	●	●

- Очень часто: частота ≥10 % / Very common: incidence: ≥10 %
 ● Часто: частота от 1 до <10 % / Common: incidence between 1 and <10 %
 ● Нечасто: частота от 0,1 до <1 % / Uncommon: incidence between 0.1 and <1 %
 ● Редко: частота <0,1 % / Rare: incidence <0.1 %

Рис. 2. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с применением андрогендепривационной терапии (адаптировано из [72]). Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе многочисленных клинических исследований или пострегистрационного использования, перечислены по классу систем органов (в MedDRA) и частоте. Если частота неизвестна или не может быть рассчитана на основании доступных данных, ячейка не заполнялась. АГ – артериальная гипертензия; ГГ/СД – гипергликемия/сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ↑QTc – удлинение интервала QT; ЛГРГ – лютеинизирующий гормон релизинг-гормон
 Fig. 2. Cardiovascular toxicity associated with androgen deprivation therapy (adapted from [72]). Adverse reactions reported in multiple clinical trials or post-registration use are listed by organ system class (in MedDRA) and frequency. If the frequency is unknown or cannot be estimated from available data, the cell was not filled in. HTN – arterial hypertension; HG/DM – hyperglycemia/diabetes mellitus; HF – heart failure; IHD – ischemic heart disease; AF – atrial fibrillation; ↑QTc – QT interval prolongation; LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone

Общим для всех ЗНО, в том числе РПЖ, является комплексный подход, включая лечение ССЗ, пропаганду здорового образа жизни, а также фармакологическое, аппаратное и хирургическое лечение. Оптимальное время для рассмотрения стратегий профилактики ССЗ у больных РПЖ — от момента диагностики и до начала его лечения. На сегодняшний день не существует окончательных методов стратификации больных по группам риска ССО, соответственно, рекомендовано использование данных анамнеза, физикального обследования, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии и ультразвукового исследования сосудов, других инструментальных методов и различных шкал. Специальных калькуляторов риска ССО для больных РПЖ, получающих АДТ, не разработано, поэтому для стратификации риска ССО у пациентов без предшествующих ССЗ, получающих АДТ, рекомендовано использование шкал SCORE [73, 74], SCORE2 или SCORE2-OP [75]. Следует отметить, что практические возможности использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP в России в современных условиях вызывают некоторые сомнения, связанные в первую очередь с отсутствием повсеместной доступности и экономической целесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения [73]. Кроме того, Россия относится к списку стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском, и отечественные рекомендации, в частности «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности...» Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), предполагают использование именно оригинальной шкалы SCORE [73, 74].

Основными ССО, которые следует учитывать при назначении АДТ, являются АГ, СД, ИБС и СН, связанная с лечением рака [76, 77]. Применение АДТ редко ассоциируется с удлинением интервала QT и вызывает аритмию типа «пируэт» вследствие блокады эффектов тестостерона на реполяризацию желудочков [68, 78]. Мониторинг ЭКГ и коррекция факторов, способствующих удлинению интервала QT, рекомендованы при лечении РПЖ, если интервал QT удлинён на момент диагностики рака [72, 75].

Больным РПЖ, получающим АДТ, при отсутствии ССЗ на момент выявления рака, рекомендована базовая оценка сердечно-сосудистого риска и оценка 10-летнего фатального и нефатального риска ССЗ с помощью шкал SCORE [73, 74], SCORE2 или SCORE2-OP [75]. Больным РПЖ с риском удлинения интервала QT во время применения АДТ следует исходно и с регулярной периодичностью проводить ЭКГ [72]. Рекомендована ежегодная оценка сердечно-сосудистых рисков во время лечения АДТ. В качестве контрольных диагностических мероприятий рекомендуются измерение артериального давления, определение уровня липидов, глюкозы натощак, гликозилирован-

ного гемоглобина в крови, проведение ЭКГ, кроме того, необходимо обучать пациентов здоровому образу жизни и контролю факторов риска развития ССЗ, связанных с образом жизни.

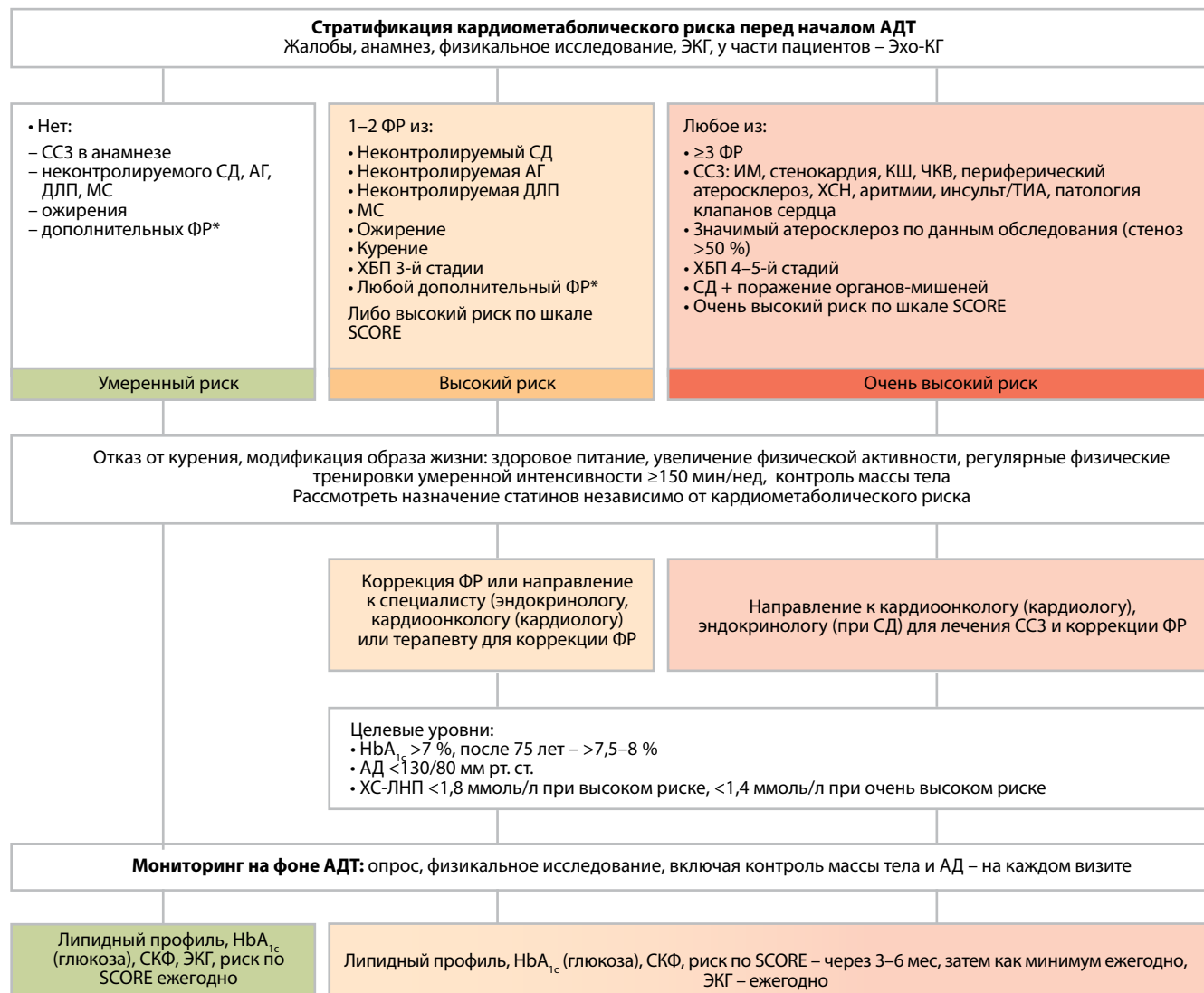
Рекомендации по кардиоонкологии рабочей группы Prostate cancer 360

В 2024 г. опубликованы рекомендации рабочей группы Prostate cancer 360 (PC360) по ведению больных РПЖ, получающих АДТ. Рабочая группа PC360 разработала как общие рекомендации по управлению НЯ АДТ, так и конкретные рекомендации по 5 областям (кардиометаболические, костные, сексуальные, психологические и образ жизни) [79].

Исходя из вышеописанного, врачи, назначающие лекарственное лечение, должны знать, что подавляющее большинство пациентов, начинающих АДТ, уже имеют сопутствующие ССЗ или различное количество факторов риска развития ССЗ. Соответственно, PC360 рекомендует проводить оценку риска развития ССО и его снижение до и во время лечения АДТ. Оценку риска развития ССО может проводить как сам врач, назначающий АДТ, так и кардиологи (реже терапевты), к которым может быть направлен пациент. Существуют различные шкалы и калькуляторы сердечно-сосудистого риска. Для оценки риска развития атеросклеротических осложнений PC360 рекомендует использование калькулятора риска атеросклеротических ССЗ (aCC3) Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА), который прогнозирует риск события aCC3 в ближайшие 10 лет для пациента без исходного уровня aCC3 [80]. В России рекомендуемыми являются шкалы SCORE, SCORE2 и SCORE2-OP [73].

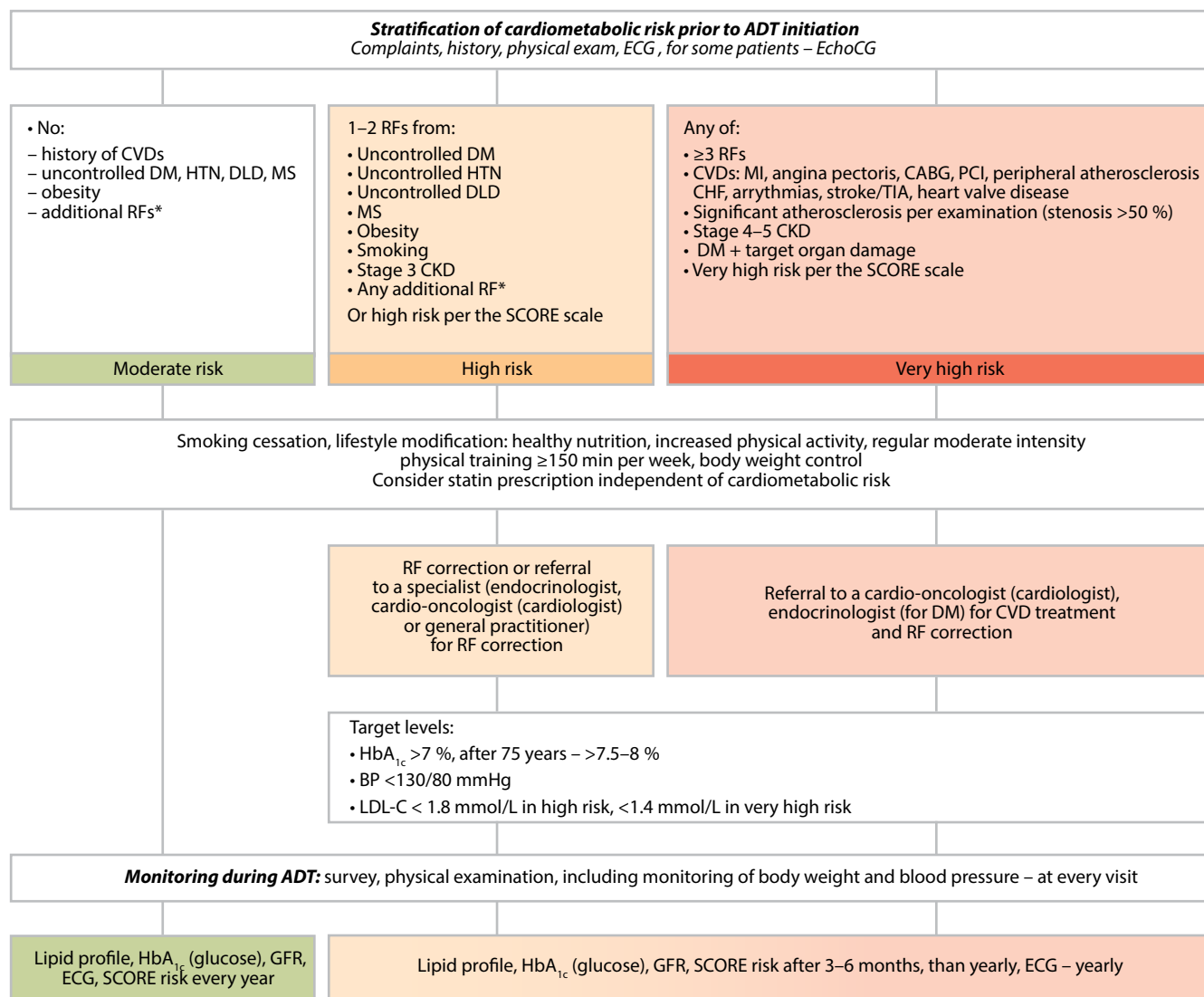
Для стратификации риска развития ССО рабочей группой PC360 была предложена схема, в соответствии с которой выделено 3 группы риска. Принимая во внимание то, что АДТ сама по себе является фактором риска, рабочая группа сочла, что низкого риска не существует, поэтому наименьшим риском развития ССО считается пограничный, при котором отсутствуют факторы риска (дислипидемия, метаболический синдром, АГ, СД, ожирение, курение и др.); промежуточный риск — 1–2 фактора риска; высокий риск — ≥ 3 факторов риска или наличие ранее диагностированных ССЗ, СН, поражения клапанов сердца, аритмии (в рекомендациях ESC и Российского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике этим определениям соответствуют умеренный, высокий и очень высокий риски ССЗ) [72, 73, 79]. Как и в рекомендациях ESC, описанных выше, следует проводить информирование всех пациентов о риске ССО, важности регулярного обследования и мерах по поддержанию здорового образа жизни.

Больным группы пограничного риска рекомендуются назначение статинов. В метаанализе 25 когортных



*Ранняя ишемическая болезнь сердца или инсульт в семейном анамнезе, системные воспалительные заболевания, возраст ≥ 65 лет, противоопухолевая терапия в анамнезе, в том числе лучевая терапия на грудную клетку, голову, шею

Рис. 3. Алгоритм стратификации кардиометаболического риска перед началом андрогендепривационной терапии (АДТ) и мониторинга на фоне АДТ для больных раком предстательной железы. ЭКГ – электрокардиография; Эхо-КГ – эхокардиография; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ДЛП – дислипидемия; МС – метаболический синдром; ФР – факторы риска; ХБП – хроническая болезнь почек; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное вмешательство; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин; АД – артериальное давление; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации



*Family history of early ischemic heart disease or stroke, systemic inflammatory diseases, age ≥ 65 years, history of antitumor therapy, including radiotherapy of the thoracic cage, head, neck

Fig. 3. Algorithm of cardiovascular risk stratification prior to androgen deprivation therapy (ADT) initiation and monitoring during ADT for patients with prostate cancer. ECG – electrocardiography; EchoCG – echocardiography; CVDs – cardiovascular diseases; DM – diabetes mellitus; HTN – arterial hypertension; DLD – dyslipidemia; MS – metabolic syndrome; RF – risk factors; CKD – chronic kidney disease; MI – myocardial infarction; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous intervention; CHF – chronic heart failure; TIA – transient ischemic attack; HbA_{1c} – glycosylated hemoglobin; BP – blood pressure; LDL-C – low density lipoprotein cholesterol; GFR – glomerular filtration rate

исследований, включившем 119 878 больных РПЖ, одновременное применение статинов было ассоциировано с увеличением общей выживаемости на 27 % и снижением опухолевоспецифической смертности на 35 % [81]. Пациентам группы промежуточного риска рекомендованы назначение статинов, коррекция факторов риска, определение коронарного кальциевого индекса. В группе высокого риска к назначениям из группы промежуточного риска следует добавить динамическое наблюдение кардиолога или кардиоонколога.

Для больных РПЖ в России предложен алгоритм стратификации кардиометаболического риска перед началом АДТ и мониторинга на фоне АДТ (рис. 3).

Заключение

Больные РПЖ в большинстве случаев имеют повышенный риск развития ССЗ или уже страдают различными сердечно-сосудистыми патологиями на момент установления диагноза. Принимая во внимание, что АДТ сама по себе является фактором риска или непосредст-

венно приводит к развитию ССО, необходимо комплексно подходить к решению проблемы, начиная от стратификации риска развития ССО и коррекции факторов риска на ранних этапах лечения и заканчивая выбором наиболее безопасного препарата. На сегодняшний день не получено убедительных данных, доказывающих, что антагонисты ЛГРГ безопаснее агонистов в отношении сердечно-сосудистых рисков. Наиболее часто назначаемым в мире агонистом ЛГРГ на сегодняшний день является лейпрорелин, обладающий сопоставимой безопасностью с антагонистами ЛГРГ в отношении риска развития ССО. Для пациентов, получающих терапию

агонистами ЛГРГ в монорежиме или в комбинации с препаратами, обладающими токсичными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, применение лейпрорелина потенциально более безопасно. Так, для лейпрорелина доказано отсутствие лекарственного взаимодействия с апалутамидом [82]. В отношении наиболее безопасной комбинации у больных мГЧРПЖ при комбинированной лекарственной терапии, требуется проведение рандомизированных сравнительных исследований, оценивающих сердечно-сосудистую безопасность этих комбинаций. До настоящего времени таких анализов не проводилось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шихаздовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2021. Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
4. Jonušas J., Drevinskaitė M., Patašius A. et al. Androgen-deprivation therapy and risk of death from cardio-vascular disease in prostate cancer patients: a nationwide lithuanian population-based cohort study. *Aging Male* 2022;25(1):173–9. DOI: 10.1080/13685538.2022.2091130
5. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):39–46. DOI: 10.1093/jnci/djp404
6. Saigal C.S., Gore J.L., Krupski T.L. et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493–500. DOI: 10.1002/cncr.22933
7. Van Hemelrijck M., Garmo H., Holmberg L. et al. Multiple events of fractures and cardiovascular and thromboembolic disease following prostate cancer diagnosis: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2012;61(4):690–700. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.09.010
8. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
9. Mensah G.A., Fuster V., Murray C.J.L. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(25):2350–473. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
10. Armenian S.H., Xu L., Ky B. et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1122–30. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0409
11. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T. et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009;339:b4606. DOI: 10.1136/bmj.b4606
12. Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362
13. Lenihan D.J., Cardinale D.M. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3657–64. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2938
14. Coleman M.P., Gatta G., Verdecchia A. et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14:v128–49. DOI: 10.1093/annonc/mdg756
15. Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M. et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40(48):3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
16. Leong D.P., Fradet V., Shayegan B. et al. Cardio-vascular risk in men with prostate cancer: insights from the RADICAL PC study. *J Urol* 2020;203(6):1109–16. DOI: 10.1097/JU.0000000000000714
17. Smith M.R., Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011;186(5):1835–42. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.035
18. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
19. Klimis H., Pinthus J.H., Aghel N. et al. The burden of uncontrolled cardiovascular risk factors in men with prostate cancer: a RADICAL-PC analysis. *JACC CardioOncol* 2023;5(1):70–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.008
20. Goodale T., Sadhu A., Petak S., Robbins R. Testosterone and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017;13(2):68–72. DOI: 10.14797/mdcj-13-2-68
21. Brouillette J., Rivard K., Lizotte E., Fiset C. Sex and strain differences in adult mouse cardiac repolarization: importance of androgens. *Cardiovasc Res* 2005;65(1):148–57. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.09.012
22. Tsang S., Wu S., Liu J., Wong T.M. Testosterone protects rat hearts against ischaemic insults by enhancing the effects of α 1-adrenoceptor stimulation. *Br J Pharmacol* 2008;153(4):693–709. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707624
23. Campelo A.E., Cutini P.H., Massheimer V.L. Testosterone modulates platelet aggregation and endothelial cell growth through nitric oxide pathway. *J Endocrinol* 2012;213(1):77–87. DOI: 10.1530/JOE-11-0441
24. Scragg J.L., Jones R.D., Channer K.S. et al. Testosterone is a potent inhibitor of L-type Ca²⁺ channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318(2):503–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.04.054

25. Tzortzis V., Samarinas M., Zachos I. et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones* 2017;16(2):115–23. DOI: 10.14310/horm.2002.1727
26. Panagiotis M.I., Papatsoris A.G., Siasos G. et al. The effect of androgen deprivation therapy in arterial stiffness of the aorta and the endothelial function of peripheral arteries. *Urol Nephrol Open Access J* 2014;1(2):42–5.
27. Hopmans S.N., Duivenvoorden W.C., Werstuck G.H. et al. GnRH antagonist associates with less adiposity and reduced characteristics of metabolic syndrome and atherosclerosis compared with orchiectomy and GnRH agonist in a preclinical mouse model. *Urol Oncol* 2014;32(8):1126–34. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.018
28. Poljak Z., Hulin I., Marusakova L., Mladosevicova B. Are GnRH and FSH potentially damaging factors in the cardiovascular system? *Pharmazie* 2018;73(4):187–90. DOI: 10.1691/ph.2018.7992
29. Crawford E.D., Schally A.V., Pinthus J.H. et al. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urol Oncol* 2017;35(5):183–91. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.01.025
30. Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl* 2008;29(5):534–9. DOI: 10.2164/jandrol.108.005454
31. Wang T., Li M., Zeng T. et al. Association between insulin resistance and cardiovascular disease risk varies according to glucose tolerance status: a nationwide prospective cohort study. *Diabetes Care* 2022;45(8):1863–72. DOI: 10.2337/dc22-0202
32. Herink M., Ito M.K. Medication induced changes in lipid and lipoproteins. Eds.: K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman et al. *Endotext*. MDText.com, Inc, 2000.
33. Pol T., Held C., Westerbergh J. et al. Dyslipidemia and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation therapy: insights from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7(3):e007444. DOI: 10.1161/JAHA.117.007444
34. Katsoulis M., Stavola B.D., Diaz-Ordaz K. et al. Weight change and the onset of cardiovascular diseases: emulating trials using electronic health records. *Epidemiology* 2021;32(5):744–55. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001393
35. Seible D.M., Gu X., Hyatt A., Beard C. Identifying men at greatest risk of weight gain from androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2014;32(4_suppl):80. DOI: 10.1200/jco.2014.32.4_suppl.80
36. Nelson A.J., Lopes R.D., Hong H. et al. Cardiovascular effects of GnRH antagonists compared with agonists in prostate cancer: a systematic review. *JACC CardioOncol* 2023;5(5):613–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.05.011
37. Cicione A., Nacchia A., Guercio A. et al. Cardiovascular adverse events-related to GnRH agonists and GnRH antagonists: analysis of real-life data from Eudra-Vigilance and Food and Drug Administration databases entries. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(4):765–71. DOI: 10.1038/s41391-022-00640-4
38. Lopes R.D., Higano C.S., Slovin S.F. et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation* 2021;144(16):1295–307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810
39. Kokorovic A., So A.I., Serag H. et al. UPDATE–Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies. *Can Urol Assoc J* 2022;16(8):E416–31. DOI: 10.5489/cuaj.8054
40. Crawford E.D., Hafron J.M., Debruyne F. et al. Cardiovascular risk in prostate cancer patients using luteinizing hormone-releasing hormone agonists or a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Urol* 2024;211(1):63–70. DOI: 10.1097/JU.0000000000003721
41. Crawford E.D., Hafron J.M., Tagawa S.T. et al. Impact of late dosing on testosterone suppression with 2 different leuprolide acetate formulations: *in situ* gel and microsphere. An Analysis of United States Clinical Data. *J Urol* 2021;205(2):554–60. DOI: 10.1097/JU.0000000000001392
42. Patel S., Zhu K., Dav C.V. et al. Comparative cardiovascular safety of gonadotropin-releasing hormone antagonists and agonists among patients diagnosed with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of real-world evidence studies. *Eur Urol Oncol* 2024;S2588-9311(24)00213-X. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.004
43. Okada H. One-and three-month release injectable microspheres of the LH-RH superagonist leuprorelin acetate. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28(1):43–70. DOI: 10.1016/S0169-409X(97)00050-1
44. Fujino M., Fukuda T., Shinagawa S. et al. Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted in position 6 and 10. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;60(1):406–13. DOI: 10.1016/0006-291X(74)90219-8
45. Abouelfadel Z., Crawford E.D. Leuprorelin depot injection: patient considerations in the management of prostatic cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):513–26. DOI: 10.2147/tcrm.s686
46. Özyiğit G., Akyol F. Cost-effectiveness analysis of leuprorelin acetate atrigel in the treatment of prostate cancer. *Turkish Journal of Oncology* 2020;35(4):430–7. DOI: 10.5505/tjo.2020.2449
47. The European Medicines. Available at: Agencyhttps://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depotmedicinal-products
48. Tombal B., Berges R. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? *Eur Urol Suppl* 2005;4(8):30–6. DOI: 10.1016/J.EURSUP.2005.08.004
49. Dadey E.J. The atrigel drug delivery system. Modified-release drug delivery technology. CRC Press, 2008. Pp. 211–218.
50. Kempe S., Mäder K. *In situ* forming implants – an attractive formulation principle for parenteral depot formulations. *J Control Release* 2012;161(2):668–79. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.04.016
51. Shimoyama M., Murata Y., Sumi K. et al. Docetaxel induced cardiotoxicity. *Heart* 2001;86:219. DOI: 10.1136/heart.86.2.219
52. Bendahou H., Ettagmouti Y., Abouriche A. et al. Cardiotoxicity due to docetaxel rare but it exists: about a case and literature review. *J Case Rep Med Hist* 2023;3(1). DOI: 10.54289/JCRMH2300105
53. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
54. Beer T.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMc1410239
55. 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
56. Hussain M., Fizazi K., Saad F. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
57. Salem J.E., Yang T., Moslehi J.J. et al. Androgenic effects on ventricular repolarization: a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;140(13):1070–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162
58. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
59. 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
60. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
61. 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
62. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M. et al. Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317–25. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601879

63. Attard G., Reid A.H.M., Auchus R.J. et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):507–16. DOI: 10.1210/jc.2011-2189
64. De Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
65. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
66. Fizazi K., Tran N.P., 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
67. Zhu X., Wu S. Risk of hypertension in cancer patients treated with abiraterone: a meta-analysis. *Clin Hypertens* 2019;25:1–9. DOI: 10.1186/s40885-019-0110-3
68. Salem J.E., Alexandre J., Bachelot A., Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;167:38–47. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.005
69. Iacovelli R., Ciccarese C., Bria E. et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):e645–53. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.12.007
70. Lu-Yao G., Nikita N., Keith S.W. et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol* 2020;77(2):158–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.07.031
71. Verzoni E., Grassi P., Ratta R. et al. Safety of long-term exposure to abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer and concomitant cardiovascular risk factors. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(5):323–30. DOI: 10.1177/1758834016656493
72. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022;23(10):e333–465. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
73. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
 Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2023;28(5):5452. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
74. Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2023;13(#3s2):86–111.
 Vitsenya M.V., Ageev F.T., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *RUSSCO Practical Recommendations, Part 2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2023;13(#3s2):86–111. (In Russ.).
75. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–37.
76. Okwuosa T.M., Morgans A., Rhee J.W. et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14(3):e000082. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000082
77. Wilk M., Waśko-Grabowska A., Skoneczna I., Szmit S. Angiotensin system inhibitors may improve outcomes of patients with castration-resistant prostate cancer during abiraterone acetate treatment—a cardio-oncology study. *Front Oncol* 2021;11:664741. DOI: 10.3389/fonc.2021.664741
78. Salem J.E., Waintraub X., Courtillot C. et al. Hypogonadism as a reversible cause of torsades de pointes in men. *Circulation* 2018;138(1):110–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034282
79. Crawford E.D., Garnick M.B., Eckel R.H. et al. A proposal for the comprehensive care of men on androgen deprivation therapy: recommendations from the multidisciplinary Prostate Cancer 360 Working Group. *Urol Pract* 2024;11(1):18–29. DOI: 10.1097/UPI.0000000000000473
80. Goff Jr D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
81. Jayalath V.H., Clark R., Lajkosz K. et al. Statin use and survival among men receiving androgen-ablative therapies for advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(11):e2242676. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42676
82. Общая характеристика лекарственного препарата Эрлеада (01.09.2023). Доступно по: <http://eec.eaeunion.org/>
 General characteristics of the Erleada pharmaceutical (01.09.2023). Available at: <http://eec.eaeunion.org/> (In Russ.).

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи;

В.М. Перепухов, К.М. Нюшко, М.Г. Полтавская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design;

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko, M.G. Poltavskaya: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>

К.М. Нюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

М.Г. Полтавская / M.G. Poltavskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>

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: 25.09.2024. Принята к публикации: 23.10.2024. Опубликовано онлайн: 21.11.2024.

Article submitted: 25.09.2024. Accepted for publication: 23.10.2024. Published online: 21.11.2024.

Оценка содержания ^{223}Ra в сточных водах канализационной системы медицинской организации во время проведения радионуклидной терапии с ^{223}Ra -дихлоридом (Ксофиго®)

Л.А. Чипига¹⁻³, А.В. Петрякова^{1,4}, А.В. Водоватов^{1,5}, К.С. Сапрыкин¹, Д.А. Важенина², А.А. Станжевский², Д.Н. Майстренко²

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. проф. П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мира, 8;

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴СПБ БУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Лариса Александровна Чипига larisa.chipiga@gmail.com

Введение. Радионуклидная терапия с препаратом ^{223}Ra -дихлорид (Ксофиго®) является эффективным методом, направленным на лечение поражений костной ткани при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Рост количества процедур радионуклидной терапии с ^{223}Ra требует пересмотра и актуализации существующих требований к обеспечению радиационной безопасности. Актуальной задачей с точки зрения радиационной безопасности при проведении радионуклидной терапии является оценка выведения радиофармацевтического лекарственного препарата из организма пациента и содержания радионуклидов в отходах пациента.

Цель исследования – оценить активность ^{223}Ra , выводимую из организма пациентов во время нахождения их в медицинской организации (первые часы после введения радиофармацевтического лекарственного препарата), и удельную активность в сточных водах медицинской организации при радионуклидной терапии с ^{223}Ra -дихлоридом (Ксофиго®).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 11 пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавшие радионуклидную терапию с ^{223}Ra -дихлоридом. У всех пациентов на протяжении 4 ч отбирали каждую микцию, после чего подготавливали пробы для измерения активности ^{223}Ra в моче пациента. Остатки пробы смывали в отдельный унитаз для пациентов в отделении радионуклидной диагностики и терапии. Отбор проб сточных вод осуществляли в 3 точках (люках). Измерение активности ^{223}Ra в пробах мочи пациентов и сточных вод проводили с использованием полупроводникового гамма-спектрометра.

Результаты. Все пробы мочи по значению удельной активности ^{223}Ra превышали предельное значение отношения к жидким радиоактивным отходам. Удельная активность в сточных водах у корпуса радионуклидной диагностики и терапии и в точке объединения потоков сточных вод корпуса радионуклидной диагностики и терапии с соседним корпусом превышала предельное значение. Удельная активность ^{223}Ra снижалась при увеличении потока воды в канализации, и в люке на выходе из медицинской организации удельная активность в пробах была ниже предельного значения.

Заключение. Результаты позволяют судить о значительном разведении биологических отходов пациентов и достаточном снижении удельной активности ^{223}Ra в системе водоотведения крупных медицинских организаций, что говорит о допущении сброса отходов пациентов напрямую в хозяйственно-фекальную канализацию и возможности применения дифференцированного подхода к обращению с отходами пациентов после терапии с ^{223}Ra -дихлоридом.

Ключевые слова: ядерная медицина, радионуклидная терапия, ^{223}Ra -дихлорид, радиационная безопасность, жидкие радиоактивные отходы

Для цитирования: Чипига Л.А., Петрякова А.В., Водоватов А.В. и др. Оценка содержания ^{223}Ra в сточных водах канализационной системы медицинской организации во время проведения радионуклидной терапии с ^{223}Ra -дихлоридом (Xсофиго®). Онкоурология 2024;20(3):94–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-94-103>

Estimation of ^{223}Ra in a sewage system of hospital during radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride (Xofigo®)

L.A. Chipiga^{1–3}, A.V. Petryakova^{1,4}, A.V. Vodovатов^{1,5}, K.S. Saprykin¹, D.A. Vazhenina², A.A. Stanzhevskiy², D.N. Maystrenko²

¹Saint Petersburg Scientific Research Institute of Radiation Hygiene named after Prof. P.V. Ramzaev, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 8 Mira St., Saint Petersburg 197101, Russia;

²Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Acad. A.M. Granov, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradsкая St., Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴City Hospital No. 40 of the Kurort District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Larisa Aleksandrovna Chipiga larisa.chipiga@gmail.com

Background. Radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride (Xofigo®) is an effective method of treatment of bone metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Increased number of radiopharmaceutical therapy procedures with ^{223}Ra requires revision and update of the existing requirements to ensure radiation safety. Current problems in terms of radiation safety during radiopharmaceutical therapy are assessment of radiopharmaceutical excretion from a patient body and radionuclide activity in patient biological waste.

Aim. To estimate the activity of ^{223}Ra excreted from a patient body at hospital (during the first hours after radiopharmaceutical administration) and activity concentration in the sewage water of the hospital during radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride (Xofigo®).

Materials and methods. Eleven male patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride were included in the study. Each micturition from patients in four hours had been sampled, and the samples were prepared to measure activity of ^{223}Ra in the urine. The urine sample residue was flushed down a dedicated patient toilet in the Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy. Sewage water sampling was performed at three points (at three manholes) of the hospital. The ^{223}Ra activity in urine and sewage water samples was measured using a gamma semiconductor spectrometer.

Results. All urine samples exceeded the threshold value of ^{223}Ra activity concentration and were considered liquid radioactive waste. The activity concentration of ^{223}Ra in the sewage water close to the Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy building, and at the point where the sewage water from the building merged with the water from and the nearest building exceeded the threshold value. The activity concentration of ^{223}Ra decreased with increasing sewage water flow in the sewage system, and in the output from the entire hospital the activity concentration in the sewage water samples was below the threshold value.

Conclusion. The results of this work show dilution of patient biological waste and reduction of ^{223}Ra activity concentration in the sewage system of a large hospital, which suggest that patient biological waste after radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride could be disposed directly into the sewage system and a differentiated approach to patient waste management after radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride could be applied.

Keywords: nuclear medicine, radiopharmaceutical therapy, ^{223}Ra dichloride, radiation safety, liquid radioactive waste

For citation: Chipiga L.A., Petryakova A.V., Vodovатов A.V. et al. Estimation of ^{223}Ra in a sewage system of hospital during radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride (Xofigo®). Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(3):94–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-94-103>

Введение

По статистике рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием мочеполовой системы у мужчин [1]. По темпам прироста РПЖ лидирует среди всех онкологических заболеваний. За 10 лет (2011–2021 гг.)

численность пациентов с РПЖ на 100 тыс. населения увеличилась более чем в 2 раза (с 84,6 до 187,3), при этом выявляемость данного типа рака на запущенной стадии (IV) составляет около 20 % [1]. В структуре онкологической заболеваемости в России РПЖ находится на 2-м месте после рака легкого, в структуре смертно-

сти — на 3-м месте [1]. У большинства пациентов с диссеминированным опухолевым процессом в предстательной железе после гормональной терапии заболевание постепенно прогрессирует в метастатическую кастрационно-резистентную стадию РПЖ (мКРРПЖ) [2]. Наиболее распространенной локализацией метастазов при мКРРПЖ является костная система, что может сопровождаться болями, переломами, компрессией спинного мозга и нарушениями функции костного мозга [3, 4]. Эффективным методом, направленным на лечение поражений костной ткани, является радионуклидная терапия (РНТ) препаратами радия-223 (^{223}Ra) [5–7].

Развитие РНТ в целом и с ^{223}Ra в частности требует специальных условий, необходимых для обеспечения радиационной безопасности населения. В настоящее время в России установлены достаточно жесткие требования к обеспечению радиационной безопасности при проведении РНТ. Обязательным требованием является наличие спецканализации [8, 9], что позволяет предотвратить попадание отходов с радионуклидами от пациентов в окружающую среду. Также постановлением Правительства Российской Федерации от 19 октября 2012 г. № 1069 [10] установлены предельные значения отнесения отходов к радиоактивным по удельной активности радионуклида, в том числе к жидким радиоактивным отходам (ЖРО). В соответствии с данным Постановлением биологические жидкости пациента, содержащие радионуклиды с достаточно коротким периодом радиоактивного распада, будут относиться к радиоактивным отходам.

Для возможного смягчения требований к обеспечению радиационной безопасности при проведении РНТ актуальной задачей является оценка выведения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) из организма пациента и содержания радионуклидов в отходах пациента. В предыдущих работах мы провели оценку активности радионуклидов, выводимых из организма пациента после РНТ во время нахождения его в медицинской организации (МО), основываясь на моделях биовыведения РФЛП из организма пациентов [11, 12]. На основании проведенных оценок был предложен дифференцированный подход обращения с такими отходами, предполагающий возможность работы без спецканализации в случае, если объема сточных вод МО достаточно для снижения активности радионуклидов в отходах естественным путем до уровней предельных значений и на выходе в городскую канализацию сточные воды МО не классифицировались как ЖРО. Однако для введения такого подхода в широкую практику требуются экспериментальная верификация использованной модели, а также подтверждение низких значений удельной активности в сточных водах МО после разведения.

Цель исследования — оценить активность ^{223}Ra , выводимую из организма пациентов во время нахождения его в МО (первые часы после введения РФЛП),

и удельную активность в сточных водах МО при РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом (Ксофиго®).

Материалы и методы

Отбор проб

Отбор проб проводили на базе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (Центр), где проводят РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом (Ксофиго®). Отбор проб осуществляли в период с октября 2023 г. по февраль 2024 г. Критериями отбора были нормальная функция мочевыделительной системы и способность самообслуживания. Всего в исследовании приняли участие 11 пациентов с мКРРПЖ, получавшие РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом. Характеристика пациентов и вводимые им активности ^{223}Ra -дихлорида в день отбора проб представлены в табл. 1.

Пациенты, получающие РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом, находились в отделении радионуклидной диагностики и терапии в течение 3 ч после введения им РФЛП. За это время пациенты ходили в туалет в специальные емкости. Ни у одного пациента за время нахождения в отделении не было позывов к дефекации, поэтому в работе проводился анализ только мочи пациентов. На протяжении времени нахождения пациента в отделении каждую микцию собирали отдельно, измеряли массу пробы, подготавливали аликвоту для измерения активности ^{223}Ra (не более 10 мл). Остатки пробы смывали в отдельный унитаз для пациентов в отделении радионуклидной диагностики и терапии.

Таблица 1. Характеристики пациентов, получавших радионуклидную терапию с ^{223}Ra -дихлоридом, и вводимые им активности

Table 1. Parameters of the patients who underwent radiopharmaceutical therapy with ^{223}Ra dichloride and administered activities

Номер пациента Patient number	Масса тела пациента, кг Patient weight, kg	Введенная активность ^{223}Ra , МБк Administered activity of ^{223}Ra , MBq
1	91	5
2	84	4,6
3	103	5,7
4	60	3,3
5	103	5,7
6	115	6,3
7	104	5,7
8	83	4,6
9	89	4,9
10	85	4,7
11	65	3,6

Отбор проб сточных вод осуществляли в 3 точках (люках), представленных на рис. 1, через определенные промежутки времени от слива мочи в унитаз с учетом расстояния от унитаза до люка и скорости потока воды в системе канализации:

- 1-й люк (точка 1) расположен на расстоянии 4 м от унитаза, отбор проб осуществляли сразу после слива воды в унитазе (единственный поток воды);
- 2-й люк (точка 2) расположен на расстоянии 64 м от унитаза, отбор проб осуществляли через 3 мин после слива воды в унитазе;
- 3-й люк (точка 3) расположен на расстоянии 475 м от унитаза, отбор проб осуществляли через 9 мин после слива воды в унитазе.



Рис. 1. Схема системы водоотведения Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова (Центр) (красные пунктирные линии) и точки отбора проб сточных вод (желтые точки). Точка 1 — непосредственно у корпуса радионуклидной диагностики и терапии, куда поступают воды только из одного туалета пациентов отделения; точка 2 — объединение потоков сточных вод из всего корпуса радионуклидной диагностики и терапии и соседнего корпуса (отбор осуществляли в точке до слияния 2 потоков); точка 3 — на выходе из всего Центра с общим потоком сточных вод от всех корпусов Центра

Fig. 1. Scheme of the sewage system of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Acad. A.M. Granov (Center) (red dotted lines) and sewage water sampling points (yellow points). Point 1 — at the Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy building which receives water only from the toilet of the department; point 2 — point of merging of sewage water flows from the entire Department of Radionuclide Diagnosis and Therapy building and the nearest building (sampling was performed at the point before the merging of the two flows); point 3 — at the output of the entire Center with the common sewage water flow from all buildings of the Center

Измерение активности ^{223}Ra в пробах и определение удельной активности в сточных водах

Для измерения активности ^{223}Ra в пробах мочи пациентов после РНТ и сточных водах Центра использовали полупроводниковый гамма-спектрометр ORTEC (модель TSP-DX-100T-PAC-PKG-1) с программным обеспечением ECOGAMMA, размещенный в низкофоновой СИЧ-камере (спектрометрический комплекс излучения человека). Перед измерениями активности определяли массу аликвоты. Пробы размещали на расстоянии 6–10 см от детектора в целях снижения погрешности, учета мертвого времени и оптимизации загрузки спектрометра. При этом уменьшаются погрешности, связанные с неопределенностями геометрических размеров, суммированием каскадных квантов. Идентификацию ^{223}Ra проводили по энергетическим пикам, представленным в табл. 2. Измеренная активность в пробах была приведена к дате и времени введения ^{223}Ra -дихлорида пациенту.

Удельную активность проб мочи и сточных вод определяли путем деления активности ^{223}Ra в пробе на объем аликвоты. Активность ^{223}Ra в каждой микции пациента определяли путем умножения удельной активности ^{223}Ra в пробе мочи на массу пробы.

Обработка данных

Обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel; графический анализ данных — с применением Plotly Chart Studio.

Таблица 2. Энергии фотонов, использованные при спектрометрии ^{223}Ra , и их вероятности

Table 2. Photon energies used in ^{223}Ra spectrometry and probabilities

Энергия, кэВ Energy, keV	Вероятность, % Probability, %
122	1,2
144	3,3
154	5,7
270	13,9
324	4,0
338	2,8
445	1,2

Результаты

Данные радиометрии проб мочи пациентов после введения им ^{223}Ra -дихлорида, собранные в течение 3 ч нахождения пациента в Центре, представлены в табл. 3.

Распределение удельной активности ²²³Ra в пробах мочи за первые 3 микции в сравнении с предельным значением удельной активности отнесения отходов к ЖРО для ²²³Ra (0,14 Бк/г) представлено на рис. 2. Удельная активность в пробах мочи была выше предельного значения у всех пациентов.

Распределение удельной активности ²²³Ra в пробах сточных вод после сброса мочи одного пациента в сравнении с предельным значением удельной активности отнесения отходов к ЖРО представлено на рис. 3. Удельная активность в сточных водах непосредственно у корпуса радионуклидной диагностики и терапии,

Таблица 3. Активность ²²³Ra в пробах мочи пациентов

Table 3. ²²³Ra activity in urine samples of the patients

Номер пациента Patient number	Время от введения препарата, мин Time after radiopharmaceutical administration, min	Активность, кБк Activity, kBq	Масса, г Mass, g
Первая микция после введения РФЛП First micturition after radiopharmaceutical administration			
1	20	10,0	54
2	15	0,19	94
3	10	Нет данных No data	474
4	60	7,35	124
5	30	1,10	206
6	78	0,55	64
7	10	4,69	83
8	52	3,38	20
9	60	4,24	52
10	—	—	—
11	—	—	—
Среднее ± СО Mean ± SD	37 ± 26	3 ± 4	130 ± 140
Вторая микция после введения РФЛП Second micturition after radiopharmaceutical administration			
1	70	12,8	77
2	85	1,4	77
3	105	12,9	144
4	115	2,61	172
5	70	5,55	70
6	155	0,51	88
7	45	9,6	61
8	107	2,9	140
9	95	2,4	85
10	—	—	—
11	—	—	—
Среднее ± СО Mean ± SD	94 ± 32	6 ± 5	100 ± 40

Окончание табл. 3
End of table 3

Номер пациента Patient number	Время от введения препарата, мин Time after radiopharmaceutical administration, min	Активность, кБк Activity, kBq	Масса, г Mass, g
Третья микция после введения РФЛП Third micturition after radiopharmaceutical administration			
1	—	—	—
2	135	1,28	101
3	175	6,36	138
4	157	1,21	196
5	110	4,31	356
6	220	0,34	89
7	76	1,95	111
8	157	1,16	172
9	120	1,86	108
10	—	—	—
11	—	—	—
Среднее $\pm$ СО Mean $\pm$ SD	143 $\pm$ 43	2 $\pm$ 2	160 $\pm$ 90

Примечание. РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат; СО — стандартное отклонение.
Note. SD — standard deviation.

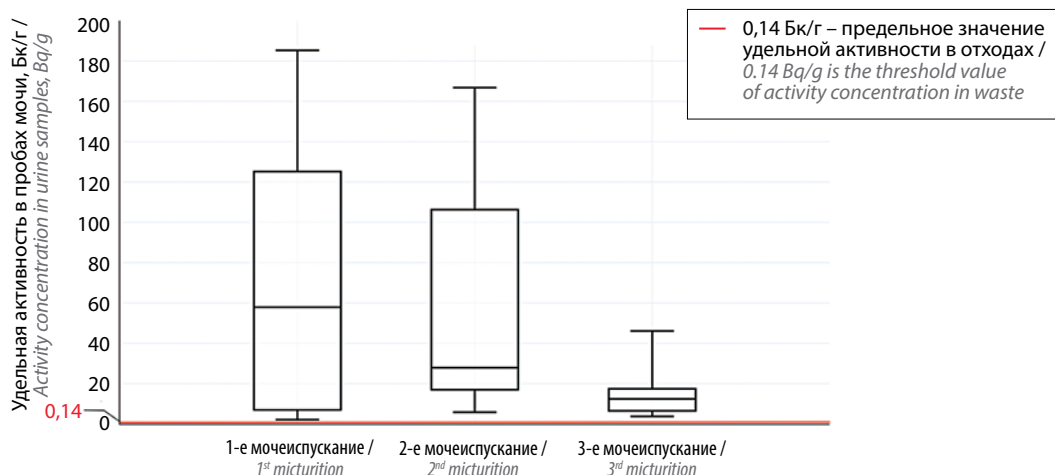


Рис. 2. Удельная активность ^{223}Ra в пробах мочи. Прямоугольник означает 25–75 %; отрезок — минимальное и максимальное значения
Fig. 2. The activity concentration of ^{223}Ra in the urine samples. Rectangle denotes 25–75 %; whiskers — min–max

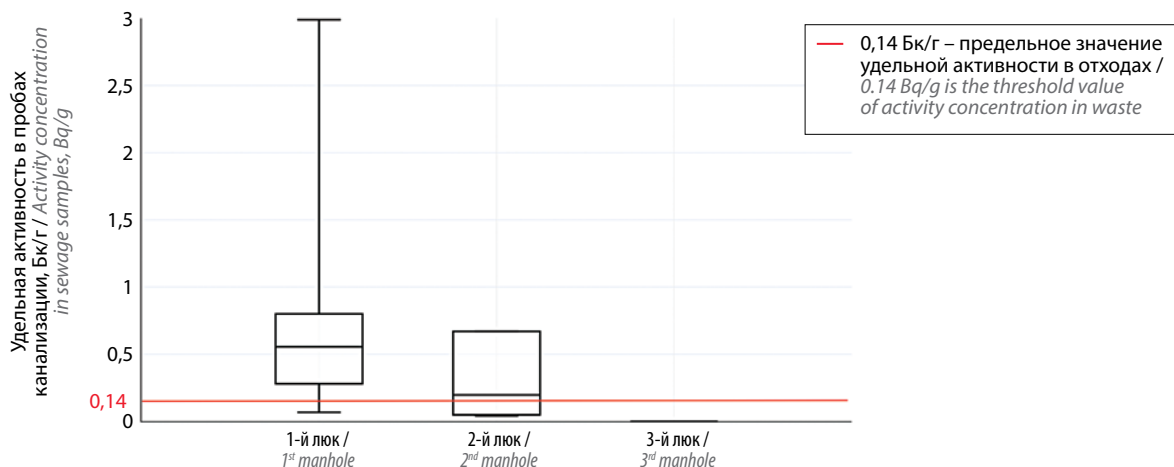


Рис. 3. Удельная активность ^{223}Ra в пробах сточных вод. Прямоугольник означает 25–75 %; отрезок — минимальное и максимальное значения
Fig. 3. The activity concentration of ^{223}Ra in the sewage water samples. Rectangle denotes 25–75 %; whiskers — min–max

куда поступают воды только из одного туалета пациентов отделения радионуклидной диагностики и терапии (точка 1), и на выходе из корпуса радионуклидной диагностики и терапии в точке объединения потоков сточных вод с соседним корпусом (точка 2) превышала предельное значение. Однако удельная активность ^{223}Ra снижалась при увеличении потока воды в канализации за счет сточных вод из остальных отделений, и в люке на выходе из Центра (точка 3) удельная активность в пробах была ниже порога детектирования и, соответственно, ниже предельного значения.

Рассчитанное среднечасовое значение удельной активности ^{223}Ra , образующейся за час в системе водоотведения Центра при потоке 4 пациента с ^{223}Ra -дихлоридом в час, равно 0,01 Бк/г, что ниже установленного предельного значения удельной активности в отходах.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали, что все пробы мочи по значению удельной активности ^{223}Ra относятся к ЖРО (см. рис. 2), что необходимо учитывать при планировании мероприятий по обеспечению радиационной безопасности при проведении РНТ с ^{223}Ra .

По результатам прямой радиометрии проб мочи пациентов, полученных в первые часы после введения ^{223}Ra -дихлорида, активность ^{223}Ra в отходах пациентов (моча) достигает 0,7 % от введенной активности. Полученные в работе результаты согласуются с опубликованными данными о выведении ^{223}Ra -дихлорида с мочой. Сравнение полученных в работе результатов

о выведении активности ^{223}Ra с мочой пациентов с опубликованными данными в работах [13, 14] и данными модели выведения, полученными ранее в работе [11], представлено на рис. 4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в первые часы после введения РФЛП ^{223}Ra выводится с мочой пациента. Ранее проведенные оценки выведения ^{223}Ra из организма пациентов после РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом, представленные в работе [11], были сделаны с помощью модели биовыведения ^{223}Ra -дихлорида из организма пациента, основанной на выведении ^{223}Ra в более поздние сроки (несколько суток) с учетом выведения с калом. Результаты настоящей работы показали, что использованная ранее модель существенно завышает значения выводимой активности в первые часы после введения пациенту РФЛП и является консервативной для стандартного потока пациентов. Однако с учетом возможности госпитализации пациентов более чем на несколько часов в МО, а также возможности ускоренного метаболизма у некоторых пациентов, связанного с индивидуальными особенностями, эта модель может быть использована при планировании мероприятий по обеспечению радиационной безопасности в МО при проведении РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом.

Результаты оценки удельной активности ^{223}Ra в 3 точках отбора проб системы канализации показывают, что превышение предельного значения отнесения отходов к ЖРО было установлено только для 1-й и 2-й точек — канализационных люков со сточными водами из отделения радионуклидной диагностики и терапии. Значения удельной активности в 3-й точке отбора проб (люке на выходе из Центра) находились ниже порога

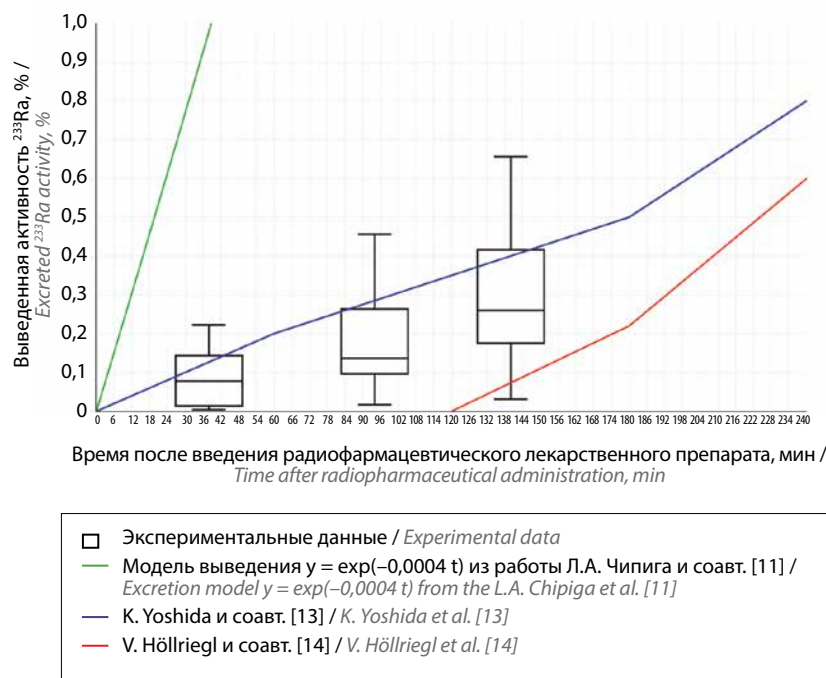


Рис. 4. Суммарное процентное отношение выведенной активности с мочой к введенной активности ^{223}Ra пациенту. Прямоугольник означает 25–75 %; отрезок — минимальное и максимальное значения
Fig. 4. Cumulative percentage of excreted activity of ^{223}Ra . Rectangle denotes 25–75 %; whiskers — min—max

детектирования. Также полученная среднечасовая удельная активность ^{223}Ra , образующаяся в сточных водах Центра в условиях потока из 4 пациентов в час, оказалась на порядок ниже установленного предельного значения удельной активности ^{223}Ra . Таким образом, сточные воды, содержащие отходы пациентов после РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом, на выходе из Центра не классифицируются как ЖРО, не требуют сбора и выдержки на распад и могут сливаться в общегородскую канализационную систему.

Результаты работы позволяют судить о значительном разведении биологических отходов пациентов и достаточном снижении активности ^{223}Ra в системе водоотведения крупных МО. Однако это не говорит о том, что во всех случаях возможно проведение РНТ с ^{223}Ra без спецканализации. Например, для небольших МО, представляющих собой обособленное отделение радионуклидной диагностики и/или терапии, или при работе с несколькими радионуклидами объемов воды в системе водоотведения МО может быть недостаточно для естественного снижения удельной активности до уровней ниже предельных значений, и сточные воды в системе водоотведения при прямом сбросе отходов от пациентов будут классифицироваться как ЖРО. В таком случае необходимо предусматривать систему

для сбора и выдержки на распад ЖРО. В случае невозможности оборудования в МО спецканализации могут быть установлены небольшие баки-сборники ЖРО для выдержки отходов на распад, которые не потребуют значительных затрат на размещение. Необходимое количество баков-сборников ЖРО определяется исходя из планируемого потока пациентов и условий проведения РНТ (амбулаторно/стационарно). Подробно метод представлен в работе [11]. Например, исходя из данных о выведении ^{223}Ra из организма пациента для обеспечения радиационной безопасности при потоке 15 амбулаторных пациентов в месяц будет достаточно 2 баков объемом $0,4 \text{ м}^3$. Однако в случае проведения терапии в стационарных условиях потребуются больший объем баков для сбора и выдержки отходов на распад. В любом случае обращение с отходами пациентов должно быть обосновано в проектной документации подразделения ядерной медицины (следует учитывать все планируемые к применению радионуклиды, число пациентов и время их пребывания в МО), а также соответствовать требованиям, установленным в действующих нормативно-методических документах. Более детальному описанию планирования системы обращения с отходами пациентов в отделениях ядерной медицины будет посвящена следующая работа авторов.

Заключение

В работе проведен анализ проб мочи пациентов и сточных вод системы водоотведения МО после проведения РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом. По результатам сравнения удельной активности в пробах мочи с предельным значением отнесения к ЖРО было установлено, что удельная активность ^{223}Ra превышает данное значение у всех пациентов. Удельная активность ^{223}Ra в канализационных люках со сточными водами только из отделения радионуклидной диагностики и терапии превышала предельное значение отнесения к ЖРО. Значения удельной активности в канализационном люке после смешивания отходов из отделения радионуклидной диагностики и терапии со сточными водами из других отделений были ниже порога детектирования и не классифицировались как ЖРО.

В работе была проведена верификация модели биовыведения ^{223}Ra -дихлорида (Ксофиго®) из организма пациентов для целей планирования мероприятий по обеспечению радиационной безопасности в МО при проведении РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом. Результаты работы позволяют судить о значительном разведении биологических отходов пациентов и достаточном снижении активности ^{223}Ra в системе водоотведения крупных МО, что подтверждает возможность дифференцированного подхода к обращению с отходами пациентов после РНТ с ^{223}Ra -дихлоридом в МО и допущении сброса отходов пациентов напрямую в хозяйственно-фекальную канализацию при обосновании радиационной безопасности.

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, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
2. Водоватов А.В., Чипига Л.А., Петрова А.Е., Станжевский А.А. Анализ моделей биораспределения ^{223}Ra -дихлорида для оценки доз внутреннего облучения. Формулы фармации 2020;2(1):54–69. DOI: 10.17816/phf20403 Vodovатов A.B., Chipiga L.A., Petrova A.E., Stanzhevskiy A.A. Evaluation of the ^{223}Ra -dichloride biodistribution models for the assessment of the doses from internal exposure. Formuly farmatsii = Pharmacy Formulas 2020;2(1):54–69. (In Russ.). DOI: 10.17816/phf20403
3. Костин А.А., Мурадян А.Г., Толкачев А.О., Попов С.В. Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. Исследования и практика в медицине 2017;4(4):79–88. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9 Kostin A.A., Muradyan A.G., Tolkahev A.O., Popov S.V. Radium-223. Place in the treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2017;4(4):79–88. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9
4. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ^{223}Ra -dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(9):1384–93. DOI: 10.1007/s00259-013-2427-6
5. Nilsson S. Alpha-emitter radium-223 in the management of solid tumors: current status and future directions. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2014:e132–9. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e132
6. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики. Онкоурология 2020;16(4):129–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135 Matveev V.B., Markova A.S. Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):129–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135
7. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Минздрав России, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (дата обращения 17.10.2024). Clinical guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (accessed date 17.10.2024). (In Russ.).
8. СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010) СП 2.6.1.2612-10. Basic sanitary rules for radiation safety. Sanitary rules and regulations 2.6.1.2612-10 (In Russ.).
9. СанПиН 2.6.1.2368-08. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников. М.: Роспотребнадзор, 2008. 99 с. Sanitary Regulations and Standards 2.6.1.2368-08. Hygienic requirements for radiation safety during radiation therapy using open radionuclide sources. Moscow: Rospotrebnadzor, 2008. 99 p. (In Russ.).
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 19 октября 2012 г. № 1069 «О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов». Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1069 of October 19, 2012 “On the criteria for classifying solid, liquid and gaseous waste as radioactive waste, classifying radioactive waste as special radioactive waste and as radioactive waste to be disposed of criteria for classifying radioactive waste to be disposed of” (In Russ.).
11. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Звонова И.А. и др. Обращение с биологическими отходами пациентов после проведения радионуклидной терапии. Радиационная гигиена 2022;15(2):19–30. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-19-30

- Chipiga L.A., Vodovатов A.V., Zvonova I.A. et al. Management of biological waste of patients after radionuclide therapy. Radiatsionnaya ghyiena = Radiation Hygiene 2022;15(2):19–30. (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-19-30
12. Чипига Л.А., Водоватов А.В., Петрякова А.В. и др. Обоснование дифференцированного подхода к обращению с биологическими отходами пациентов в подразделениях ядерной медицины. Радиационная гигиена 2022;15(4):34–44. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-34-44
Chipiga L.A., Vodovатов A.V., Petryakova A.V. et al. Justification of differential approach to management of patient biological waste in nuclear medicine departments. Radiatsionnaya ghyiena = Radiation Hygiene 2022;15(4):34–44. (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-34-44
13. Yoshida K., Kaneta T., Takano S. et al. Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Ann Nucl Med 2016;30:453–60. DOI: 10.1007/s12149-016-1093-8
14. Höllriegl V., Petoussi-Henss N., Hrkamp K. et al. Radiopharmaceutical modelling and radiation dose assessment of ^{223}Ra used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. EJNMMI Phys 2021;8(1):44. DOI: 10.1186/s40658-021-00388-1

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллективу отделения радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России за помощь при проведении отбора проб.
Acknowledgment. The authors express thanks to the staff of the Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Acad. A.M. Granov, Ministry of Health of Russia for their assistance in sampling.

Вклад авторов

Л.А. Чипига: научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, формулировка научных гипотез, обработка и анализ полученных результатов, написание текста статьи;
А.В. Петрякова: поиск и анализ литературы, проведение расчетов, обработка и анализ полученных результатов, написание текста статьи, перевод;
А.В. Водоватов: анализ и интерпретация результатов, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи;
К.С. Сапрыкин: проведение измерений, обсуждение результатов исследования;
Д.А. Вазенина, А.А. Станжевский: поиск и анализ литературы, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи;
Д.Н. Майстренко: обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

L.A. Chipiga: scientific supervision, study design, formulation of scientific hypotheses, processing and analysis of the results, article writing;
A.V. Petryakova: literature search and analysis, calculations, processing and analysis of the results, article writing, translation;
A.V. Vodovатов: result analysis and interpretation, discussion of the results, manuscript editing;
K.S. Saprykin: measurements, discussion of the results;
D.A. Vazhenina, A.A. Stanzhevskiy: literature search and analysis, discussion of the results, article editing;
D.N. Maystrenko: discussion of the results, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.А. Чипига / L.A. Chipiga: <https://orcid.org/0000-0001-9153-3061>
А.В. Петрякова / A.V. Petryakova: <https://orcid.org/0000-0003-2663-9091>
А.В. Водоватов / A.V. Vodovатов: <https://orcid.org/0000-0002-5191-7535>
К.С. Сапрыкин / K.S. Saprykin: <https://orcid.org/0000-0003-2387-7051>
Д.А. Вазенина / D.A. Vazhenina: <https://orcid.org/0000-0002-6236-709X>
А.А. Станжевский / A.A. Stanzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>
Д.Н. Майстренко / D.N. Maystrenko: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании АО «Байер».
Funding. The study was performed with the support by the Bayer company.

Осложнения радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи при раке мочевого пузыря, ассоциированные с уретероилеальными анастомозами

Д.И. Румянцева¹, Э.М. Мамижев¹, Н.Ф. Кротов¹, Н.А. Щекутеев¹, М.Е. Карасева¹, Д.П. Семейко¹,
Я.П. Башмакова², А.К. Носов¹

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

²Университет Британской Колумбии Оканеган; Канада, Келоуна

Контакты: Дарья Игоревна Румянцева shinigami.rdi@gmail.com

Введение. Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения рака мочевого пузыря как при мышечно-инвазивной форме, так и у пациентов группы высокого риска. Несмотря на высокие показатели качества жизни пациентов после радикальной цистэктомии, формирование уретероилеальных анастомозов (УИА) все еще сопряжено с рядом серьезных осложнений в различные сроки послеоперационного периода.

Цель исследования – оценка эффективности оригинальной методики формирования УИА в отношении влияния на развитие послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) в период с января 2012 г. по октябрь 2023 г. было выполнено 465 радикальных цистэктомий с кишечной деривацией. В ходе ретроспективного анализа пациенты были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 285$) – традиционной техники формирования УИА; 2-я ($n = 180$) – модифицированной техники. Клинико-демографические характеристики групп сравнивали с использованием t -критерия и χ^2 -критерия. Многофакторный логистический регрессионный анализ был выполнен для определения вероятности развития осложнений, ассоциированных с УИА.

Результаты. Обе группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. Общая частота осложнений, связанных с УИА, была несколько ниже во 2-й группе, чем в 1-й (15 % против 16 %; $p < 0,001$). Поздние осложнения, связанные с УИА, наблюдались достоверно реже во 2-й группе (2,7 % против 4,2 %; $p < 0,001$), при этом во 2-й группе значительно реже требовались повторные оперативные вмешательства. В многопараметрическом анализе во 2-й группе вероятность развития УИА-ассоциированных осложнений была значительно ниже, чем в 1-й группе (отношение шансов 0,123; 95 % доверительный интервал 0,06–0,22 против отношения шансов 0,179; 95 % доверительный интервал 0,12–0,27; $p < 0,001$).

Заключение. Приведенная модифицированная техника формирования УИА может быть достаточно эффективной для уменьшения риска развития УИА-ассоциированных осложнений.

Ключевые слова: уретероилеальный анастомоз, рак мочевого пузыря, стриктура, несостоятельность

Для цитирования: Румянцева Д.И., Мамижев Э.М., Кротов Н.Ф. и др. Осложнения радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи при раке мочевого пузыря, ассоциированные с уретероилеальными анастомозами. Онкоурология 2024;20(3):104–116.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-104-116>

Ureteroileal anastomosis-associated complications of radical cystectomy with ileal conduit in bladder cancer treatment

D.I. Rumyantseva¹, E.M. Mamizhev¹, N.F. Krotov¹, N.A. Shchekuteev¹, M.E. Karaseva¹, D.P. Semeyko¹,
Ya.P. Bashmakova², A.K. Nosov¹

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

²The University of British Columbia Okanagan; Kelowna, Canada

Contacts: Dar'ya Igorevna Rumyantseva shinigami.rdi@gmail.com

Background. Radical cystectomy remains the gold standard of bladder cancer treatment for both muscle invasive form and high-risk patients. However, despite the patients' high quality of life after radical cystectomy, formation of ureteroileal anastomoses (UIA) is still associated with a number of serious complications at various times in the postoperative period.

Aim. To evaluate the effectiveness of an original technique of UIA formation in the context of development of postoperative complications.

Materials and methods. At the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology between January 2012 and October 2023, 465 radical cystectomies with ileal conduit were performed. In retrospective analysis, patients were divided into two groups: group 1 ($n = 285$) with the conventional technique for forming UIA, group 2 ($n = 180$) with a modified technique. Clinical and demographic characteristics of the groups were compared using t-test and χ^2 -test. Multivariate logistic regression analysis was performed to determine the likelihood of complications associated with UIA.

Results. Both groups were matched by clinical and demographic characteristics. The overall rate of complications associated with UIA was slightly lower in group 2 than in the conventional technique group (15 % vs. 16 %; $p < 0.001$). Late complications associated with UIA were observed significantly less in the modification group (2.7 % vs. 4.2 %; $p < 0.001$), and in group 2 repeat surgical interventions were required significantly less often. In multivariate analysis, the modified technique group was significantly less likely to develop UIA-associated complications than the conventional technique group (odds ratio 0.123; 95 % confidence interval 0.06–0.22 vs. odds ratio 0.179; 95 % confidence interval 0.12–0.27; $p < 0.001$).

Conclusion. The presented modified technique of UIA formation can be quite effective in reducing the risk of developing UIA-associated complications.

Keywords: ureteroileal anastomoses, bladder cancer, stricture, urinary incontinence

For citation: Rumyantseva D.I., Mamizhev E.M., Krotov N.F. et al. Ureteroileal anastomosis-associated complications of radical cystectomy with ileal conduit in bladder cancer treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):104–16. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-104-116>

Введение

Рак мочевого пузыря по распространенности в структуре онкологической патологии занимает 9-е место среди мужчин и 16-е среди женщин. Примерно у 25 % пациентов с раком мочевого пузыря опухоль прорастает в мышечный слой [1]. Радикальная цистэктомия (РЦЭ) остается «золотым стандартом» лечения, при этом выбор метода деривации мочи является одним из ключевых факторов профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде и обеспечения достойного качества жизни пациентов.

Формирование мочевого резервуара из участка подвздошной кишки при РЦЭ является предпочтительным вариантом при мышечно-инвазивной форме рака мочевого пузыря. Большинство специалистов предпочитают создание мочевых резервуаров по типу ортотопического неоцистиса (операция Штудера) и особенно (до 60 % случаев) инконтинентного илеокондуита (операция Брикера) [2–4].

Для ортотопического неоцистиса в брюшной полости создается карман — мочевой резервуар из сегмента тонкой кишки. В двух крупных исследованиях с участием 1054 и 1300 пациентов отдаленные осложнения после формирования ортотопического резервуара включали дневное (8 и 10 %) и ночное (20 и 30 %) недержание мочи, уретероинтестинальный стеноз (3 и 18 %),

метаболические нарушения (33 и 7 %) и дефицит витамина B_{12} (0,2 и 0 %) [5, 6]. Кроме того, создание ортотопического резервуара требует филигранной хирургической техники и рекомендовано к выполнению у ограниченного числа пациентов.

При деривации мочи через илеоконduit изолированная на брыжейке часть кишечника отводит мочу через стому в сменный уроприемник на передней брюшной стенке. Подвздошный конduit (Брикера) используется для отведения мочи уже более 70 лет [7]. Признанный наиболее простым и безопасным типом отведения мочи, он продолжает оставаться широко используемой техникой деривации после РЦЭ по поводу рака мочевого пузыря [7–13]. Однако после создания илеокондуита может возникнуть множество осложнений, частота которых увеличивается со временем после операции [14]. Интересно, что почти половина осложнений связана со стомой и уретероилеальным анастомозом (УИА) [9, 10, 15, 16].

Таким образом, несмотря на высокие показатели качества жизни пациентов после подобных операций, формирование мочеточниково-кишечных анастомозов все еще сопряжено с рядом серьезных осложнений в различные сроки послеоперационного периода.

Цель исследования — оценка эффективности оригинальной методики формирования УИА в отношении влияния на развитие послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная оценка клинических данных пациентов с установленным раком мочевого пузыря, перенесших РЦЭ с формированием мочевого резервуара в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) в период с 1 января 2012 г. по октябрь 2023 г. Мочевой резервуар формировали из подвздошного кишечника с использованием техник Брикера и Штудера. С 2019 г. нами была введена модифицированная техника формирования УИА.

Критерии включения пациентов в исследование:

1) мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (T2–4aN0–xM0), рецидивирующие немышечно-инвазивные опухоли высокого риска (BCG-резистентный Tis, T1G3) или обширное папиллярное заболевание, которое не контролировалось только трансуретральной резекцией рака мочевого пузыря и внутривезикулярной химиотерапией, поэтому была рекомендована РЦЭ с отведением мочи через подвздошный канал; 2) статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0–2; 3) отсутствие данных о декомпенсации жизненно важных органов и систем (печени, почек, костного мозга, сердечно-сосудистой системы); 4) возраст более 18 лет; 5) подписанное информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: 1) наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятие решения пациентом об участии в исследовании; 2) беременность или период лактации; 3) наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения.

Проанализированы такие данные, как пол, возраст, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), проведение неоадьювантной химиотерапии, статус по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA), индекс коморбидности Чарлсона, предшествующее облучение таза, предоперационный гидронефроз, патологическая стадия TNM. Исследование проведено в соответствии с институциональными этическими принципами. От всех пациентов было получено подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Хирургическая техника

Пациентам выполнена классическая РЦЭ с формированием илеокондуита/ортопического мочевого пузыря по следующей хирургической технике. После классической лапаротомии либо с 2014 г. лапароскопического доступа первым этапом пациентам выполняли суперрасширенную лимфодиссекцию, включающую группы лимфатических узлов подвздошной, пресакральной области, запирающую ямку, наружные подвздошные лимфатические узлы и лимфоидную ткань, далее до уровня нижней брыжеечной

артерии. Вторым этапом осуществляли непосредственное удаление мочевого пузыря единым блоком с паравезикальной жировой клетчаткой, предстательной железой и семенными пузырьками у мужчин либо маткой с придатками и передней стенкой влагалища у женщин согласно стандартным клиническим рекомендациям. Третьим этапом пациентам выполняли одну из техник деривации мочи:

- илеоконduit по методике Брикера: формирование влажной уростомы с выходом на кожу передней стенки живота из фрагмента подвздошной кишки, протяженностью 15–20 см;
- ортотопический мочевой пузырь по методике Штудера: формирование мочевого резервуара из участка подвздошного кишечника, протяженностью 40 см с последующим совмещением его дистального выходного отверстия с уретрой.

После создания мочевого резервуара по избранному методу осуществляли следующий этап операции в виде формирования УИА. В классической технике отсечение дистальных концов мочеточников проводили ниже уровня подвздошных сосудов. При наложении узловых швов использовали нить диаметром сечения 3/0. Во всех случаях формирование УИА проводили со стентированием мочеточников (диаметр стентов 7 Ch).

Завершающим этапом операции выполняли выведение на кожу влажной уростомы либо формирование дистального илеоуретрального анастомоза с постановкой уретрального катетера в стерильных условиях.

Основные этапы РЦЭ у пациентов, подвергшихся оперативному лечению с использованием модифицированной техники формирования УИА, были аналогичны описанной технике. При этом особенности метода включали:

- сокращение лимфодиссекции до стандартного объема: лимфодиссекция из запирающих ямок, по ходу наружных, внутренних и общих подвздошных сосудов выше пересечения с мочеточниками;
- пересечение мочеточников выше уровня подвздошных сосудов;
- использование шовного материала диаметром сечения 5/0 при формировании УИА.

Краткое видео хирургической техники доступно по ссылке: <https://disk.yandex.ru/i/leYFvEqS-rw5mw>.

Послеоперационный материал во всех случаях включал регионарные лимфатические узлы, мочевой пузырь, край резекции подвздошной кишки, маркированные края резекции мочеточников, край резекции уретры, у мужчин — предстательную железу и семенные пузырьки, у женщин — матку с придатками и переднюю стенку влагалища. Указанный материал подлежал патоморфологической оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

Наблюдение за пациентами

Последующее наблюдение планировалось в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов после радикального оперативного лечения рака мочевого пузыря, а именно каждые 3 мес в течение первых 2 лет после операции и далее каждые 6 мес. Объем контрольного обследования включал физикальный осмотр онкоуролога, клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, компьютерную томографию (КТ) 3 зон с контрастным усилением. Посев мочи выполняли только при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей. Последняя проверка была в апреле 2024 г.

Зона интереса исследования

В исследовании анализировали только осложнения, связанные с УИА. Осложнения определяли как ранние, возникающие в течение 3 мес после операции, или поздние, развивающиеся через 3 мес после хирургического вмешательства. Осложнения классифицировали по шкале Clavien–Dindo.

Осложнения, ассоциированные с УИА, включали несостоятельность (развитие мочевого затека) и стриктуру в месте УИА. Мочевой затек диагностировали при повышении уровня креатинина по данным анализа отделяемого из дренажа при наличии последнего, а также по данным КТ-урографии с внутривенным контрастированием и отсроченной фазой. Стриктуру диагностировали на основании расширения верхних мочевыводящих путей и отсутствия пассажа мочи дистальнее анастомоза по данным ультразвукового исследования и КТ-урографии.

Статистический анализ

Для статистического анализа основных результатов исследования использовали программное обеспечение R версии 4.4.0 с применением специализированного программного обеспечения RStudio.

Для анализа различий групп по количественным переменным предварительно проводили проверку на нормальность методом Шапиро–Уилка. Если распределение переменной в каждой группе не отличалось от нормального, применяли t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча, иначе использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Для анализа различий групп по категориальным переменным применяли χ^2 -критерий в случае, если все числа в сводной таблице были строго более 5, иначе использовали точный тест Фишера.

Для подбора логистической регрессии применяли переменные, предварительно отобранные как значимые с помощью метода Boruta. Далее подбирали модель логистической регрессии методом шаговой регрессии с оптимизацией с помощью BIC.

Значения $p \geq 0,001$ репортировали с 3 десятичными знаками. Для поправки на множественные сравнения использовали метод FDR.

Результаты

Характеристика пациентов

Из 516 пациентов, рассматриваемых для включения в исследование, 465 соответствовали критериям приемлемости. Среди этих 465 пациентов 285 перенесли РЦЭ с классической техникой формирования УИА (1-я группа), 180 пациентов — РЦЭ с модифицированной техникой (2-я группа). В табл. 1 представлены основные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Неoadъювантная химиотерапия была выполнена 136 (29,2 %) пациентам, из них 51,7 % пациентов 2-й группы. Группы было сопоставимы по исходным характеристикам. Медиана наблюдения в общей группе составила 68 (46–89) мес, в 1-й группе — 53 (33–73) мес, во 2-й группе медиана наблюдения не была достигнута при среднем времени наблюдения 45 мес ($p = 0,001$).

Периоперационные показатели представлены в табл. 2. Среди значимых интраоперационных осложнений было 9 случаев конверсий лапароскопического доступа, выпавших на период кривой обучения малоинвазивной техники. Выявлено 4 случая повреждения кишечника, 2 из которых потребовали конверсии с выполнением резекции кишечника. Эпизоды значимой кровопотери (>1000 мл) были диагностированы в 23 случаях.

Ранние осложнения, ассоциированные с уретероилеальными анастомозами

У 465 пациентов в общей сложности наблюдалось 56 (12 %) ранних осложнений, связанных с мочеточниково-подвздошными анастомозами (УИА) (табл. 3).

В 1-й группе ранние осложнения возникли у 34 (11,93 %) из 285 пациентов: несостоятельность — у 23 (67,65 %), стриктуры УИА — у 11 (32,35 %). В 16 случаях лечение проходило посредством нефростомии, в 16 случаях были выполнены реимплантации мочеточников к мочевому резервуару и в 2 — уретерокутанеостомия. У 38,24 % пациентов по данным обследования осложнения разрешились. Нефростомия была избрана как окончательный вариант деривации мочи в 15 случаях, как и уретерокутанеостомия — в 2 случаях. В 1 случае было принято решение о переводе пациента на самокатетеризацию. Единственный случай стриктуры УИА в раннем послеоперационном периоде потребовал выполнения нефруретерэктомии слева по причине афункционирующей почки по данным ангионеврофросцинтиграфии. В 2 случаях несостоятельности УИА состояние пациентов осложнилось развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, приведшей к летальному исходу (5,88 % среди ранних

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи ($n = 465$)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients who underwent ileal conduit urinary diversion ($n = 465$)

Характеристика Characteristic	Все пациенты All patients	1-я группа ($n = 285$) Group 1 ($n = 285$)	2-я группа ($n = 180$) Group 2 ($n = 180$)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	65 (58–70)	65 (57–70)	65 (59–70)	$>0,05$
Пол, n (%): Gender, n (%):				
мужской male	385 (82,8)	236 (82,8)	149 (82,8)	$>0,05$
женский female	80 (17,2)	49 (17,2)	31 (17,2)	
Медиана индекса массы тела, кг/м ² Median body mass index, kg/m ²	26,8 (24–30)	26,7 (24–29)	27 ± 4,6	$>0,05$
Индекс коморбидности Чарлсона, n (%): Charlson comorbidity index, n (%):				
≤2	83 (17,8)	52 (18,3)	31 (17,2)	$<0,001$
>2	382 (82,2)	233 (81,7)	149 (82,8)	
Статус по шкале ASA, n (%): ASA status, n (%):				
≤2	367 (78,9)	218 (76,5)	149 (82,8)	$<0,001$
>2	98 (21,1)	67 (23,5)	31 (17,2)	
Курение, n (%): Smoking, n (%):				
да yes	296 (63,7)	167 (58,6)	129 (71,7)	$>0,05$
нет no	169 (36,3)	118 (41,4)	51 (28,3)	
Неoadъювантная химиотерапия, n (%): Neoadjuvant chemotherapy, n (%):				
да yes	136 (29,2)	43 (15,1)	93 (51,7)	$<0,001$
нет no	329 (70,8)	242 (84,9)	87 (48,3)	
Лучевая терапия до операции, n (%): Radiation therapy prior to surgery, n (%):				
да yes	15 (3,2)	7 (2,5)	8 (4,4)	$>0,05$
нет no	450 (96,8)	278 (97,5)	172 (95,6)	
Гидронефроз до операции, n (%): Hydronephrosis before surgery, n (%):				
да yes	148 (31,8)	82 (28,8)	66 (36,7)	$<0,001$
нет no	317 (68,2)	203 (71,2)	114 (63,3)	
Стадия cT, n (%): cT stage, n (%):				
Tcис	4 (0,9)	1 (0,4)	3 (1,7)	$<0,001$
Ta	8 (1,7)	2 (0,7)	6 (3,3)	
T1	73 (15,7)	44 (15,4)	29 (16,1)	
T2	222 (47,7)	120 (42,1)	102 (56,7)	
T3	122 (26,2)	92 (32,3)	30 (16,7)	
T4	36 (7,7)	26 (9,1)	10 (5,6)	
Стадия cN, n (%): cN stage, n (%):				
N0	396 (85,2)	246 (86,3)	150 (83,3)	$<0,001$
N+	69 (14,8)	39 (13,7)	30 (16,7)	

Примечание. ASA – Американское общество анестезиологов.
Note. ASA – American Society of Anesthesiologists.

Таблица 2. Периоперационные показатели пациентов после радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи (n = 465)

Table 2. Perioperative parameters in patients who underwent ileal conduit urinary diversion (n = 465)

Характеристика Characteristic	Все пациенты All patients	1-я группа (n = 285) Group 1 (n = 285)	2-я группа (n = 180) Group 2 (n = 180)	p
Медиана времени операции (диапазон), мин Median operative time (range), min	290 (246–330)	290 (250–329)	280 (245–330)	>0,05
Медиана объема кровопотери (диапазон), мл Median blood loss volume (range), mL	167,5 (100–400)	200 (100–400)	100 (100–312)	>0,05
Доступ, n (%): Access, n (%):				
лапароскопический laparoscopic	412 (88,6)	234 (82,11)	178 (98,9)	—
лапаротомический laparotomic	53 (11,4)	51 (17,89)	2 (1,1)	
Деривация, n (%): Derivation, n (%):				
Брикер Bricker	419 (90,11)	257 (90,18)	162 (90,0)	—
Штудер Studer	46 (9,89)	28 (9,82)	18 (10,0)	
Медиана времени до удаления мочеточниковых стентов (диапазон), сут Median time to removal of ureteral stents (range), days	9 (8–13)	9 (7–13)	8 (7–9)	>0,05
Медиана длительности госпитализации (диапазон), сут Median in-hospital time (range), days	17 (12–22)	17 (12–23)	16 (12–20)	>0,05

Таблица 3. Ранние осложнения (<90 дней), ассоциированные с уретероилеальными анастомозами

Table 3. Early complications (<90 days) associated with ureteroileal anastomoses in bladder cancer patients after ileal conduit surgery

Осложнения Complication	Степень тяжести по классификации Clavien–Dindo Severity per Clavien–Dindo classification	Все пациенты All patients	1-я группа (n = 285) Group 1 (n = 285)	2-я группа (n = 180) Group 2 (n = 180)
Количество, n (%) Number, n (%)		56 (12)	34 (11,93)	22 (12,78)
			p < 0,001	
Стриктура Stricture	Все Total	22	11	10
	I	1	—	1
	IIIa	9	4	5
	IIIb	11	7	4
Несостоятельность Failure	Все Total	35	23	12
	IIIa	8	5	3
	IIIb	21	15	6
	Iva	2	1	1
	V	4	2	2

осложнений в 1-й группе) (табл. 4). Повторная реимплантация мочеточников была выполнена 2 из 16 пациентов после реимплантации УИА. В первом случае первичная и повторная реимплантации после несостоятельности левого УИА ввиду развития резервуарно-влагалищного свища были выполнены пациентке после РЦЭ с формированием ортотопического моче-

вого пузыря по Штудеру через 2,5 и 6,5 мес соответственно. Во втором случае реимплантация и повторная реимплантация после стриктуры левого УИА были выполнены пациенту после РЦЭ с формированием илеокондуита по Брикеру через 3 и 5 мес соответственно. В настоящий момент признаки осложнений со стороны УИА у обоих пациентов отсутствуют.

Таблица 4. Разрешение ранних осложнений, ассоциированных с уретоилеальными анастомозами, n

Table 4. Resolution of early complications associated with ureteroileal anastomoses, n

Показатель Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Тактика: Tactics:		
консервативная conservative	—	1
нефростомия nephrostomy	16	12
реимплантация reimplantation	16	7
уретерокутанеостомия ureterocutaneostomy	2	—
рестентирование re-stenting	—	2
Исход: Outcome:		
разрешение resolution	13 (38,24 %)	9 (40,91 %)
нефростомия nephrostomy	15	9
уретерокутанеостомия ureterocutaneostomy	2	—
самокатетеризация self-catheterization	1	1
афункциональная почка non-functional kidney	1	1
смерть death	2	2

Во 2-й группе у 22 (12,78 %) из 180 пациентов развились ранние осложнения, ассоциированные с УИА: у 12 (54,55 %) — несостоятельность, у 10 (45,45 %) — стриктура УИА. В 12 случаях были выполнены нефростомии, в 7 — реимплантации мочеточников к мочевому резервуару. В 3 случаях проводилось консервативное лечение, 2 из них сопровождалось рестентированием мочеточников с осложненным УИА. При дальнейшем наблюдении у 40,91 % пациентов осложнения разрешились. Нефростомия на постоянной основе была оставлена у 9 пациентов, 1 пациент был переведен на самокатетеризацию. Один пациент 2-й группы ввиду терминального нарушения функции правой почки после стриктуры УИА подвергся нефруретерэктомии справа. Летальный исход после септических осложнений зарегистрирован у 2 пациентов с несостоятельностью УИА после РЦЭ (9,09 % среди ранних осложнений во 2-й группе) (см. табл. 4). Ни одному пациенту 2-й группы не потребовалось проведение повторных реимплантаций УИА.

Поскольку наша модифицированная методика в основном использовалась для профилактики осложнений, связанных с подвздошно-мочеточниковыми анастомозами, мы не изучали подробно другие ослож-

Таблица 5. Иные осложнения у 73 пациентов с осложнениями, ассоциированными с уретоилеальными анастомозами

Table 5. Other complications in 73 patients with complications associated with ureteroileal anastomosis

Осложнение Complication	n
Пневмония Pneumonia	3
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	1
Миграция дренажа Drainage migration	1
Выпадение нефростомы Nephrostomy loss	4
Выпадение мочеточникового стента Ureteral stent loss	1
Резервуарно-вагинальный свищ Reservoir-vaginal fistula	1
Почечная колика Renal colic	1
Ущемление паховой грыжи Inguinal hernia strangulation	1
Мочекаменная болезнь мочеточника Ureteral stones	1
Тампонада мочевого пузыря Bladder tamponade	2
Мочеточниковый рефлюкс Ureteral reflux	1
Ущемление уростомы Urostomy strangulation	3
Несостоятельность шва кондуита Conduit suture failure	2
Абсцесс малого таза Pelvic abscess	1
Нагноение послеоперационной раны Postoperative wound suppuration	1
Механическая тонкокишечная непроходимость Mechanical small bowel obstruction	3
Эвентрация участка кишечника Eventration of a part of the intestine	4
Развитие перитонита Peritonitis	9
Развитие уросепсиса Urosepsis	6

нения. Дополнительные данные по иным осложнениям у пациентов с осложнениями, ассоциированными с УИА (n = 73), приведены в табл. 5. Необходимо отметить сложность каждой клинической ситуации

в обсуждаемой когорте пациентов и ступенчатость развития патологического процесса, по причине которых в таблице не указана взаимосвязь перечисленных осложнений.

Поздние осложнения, ассоциированные с уретероилеальными анастомозами

Среди всех 465 пациентов выявлено 17 (3,66 %) поздних осложнений в виде стриктур УИА (табл. 6).

В 1-й группе у 12 (4,21 %) из 285 пациентов выявлены стриктуры УИА, лечение которых заключалось в проведении 2 нефростомий и 10 реимплантаций мочеточников к мочевому резервуару. У 58,33 % пациентов по данным обследования осложнения разрешились. В 3 случаях нефростомия была избрана как окончательный вариант деривации, в 1 – самокатетеризация. В 2 случаях после реимплантации мочеточников развилась тотальная почечная недостаточность, потребовавшая нефрэктомии. Один случай потребовал повторной биполярной реимплантации мочеточников к ортотопическому мочевому резервуару, которая была проведена через 73 мес после основного лечения. В настоящий момент признаков осложнений со стороны УИА у пациента не обнаружено.

Во 2-й группе в позднем периоде среди 180 пациентов выявлено 5 (2,78 %) случаев стриктур. Все осложнения разрешились после проведения реимплантации анастомозов. Ни одному пациенту 2-й группы не потребовалось проведение повторных реимплантаций УИА.

Летальных исходов не зафиксировано ни в одной группе.

Многopараметрический логистический регрессионный анализ предикторов развития осложнений, ассоциированных с уретероилеальными анастомозами

Что касается ранних и поздних осложнений, многопараметрический анализ показал, что у пациентов 2-й группы вероятность развития осложнений, ассоциированных с УИА, была значительно ниже (отно-

шение шансов 0,123; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,06–0,22; $p < 0,001$).

Моделирование значимости переменных для шанса наличия осложнений

Также нами была проведена оценка предикторов развития осложнений, ассоциированных с УИА. Для расчета значимости были включены такие переменные, как техника операции (традиционная/модифицированная), осложнения, ассоциированные с УИА, статус по шкале ASA, индекс коморбидности Чарлсона, пол, возраст, статус курения, ИМТ, время удаления стента, гидронефроз до операции, лучевая терапия до операции, проведение неoadъювантной химиотерапии, стадии pN, pT.

В ходе сравнения среднего снижения энтропии случайных переменных и имеющихся данных показателей значимыми переменными, являющимися предикторами возникновения осложнений, ассоциированных с УИА, в общей популяции и аналогично во 2-й группе выступили (в порядке уменьшения значимости): неoadъювантная химиотерапия, статус по шкале ASA, гидронефроз до операции. В 1-й группе подобной зависимости не выявлено (рис. 1). Параметры, увеличение которых связано с понижением или увеличением шанса развития осложнений, ассоциированных с УИА, в порядке увеличения силы эффекта продемонстрированы в табл. 7.

Традиционная техника показывает уменьшенный шанс возникновения осложнений – 0,179 (95 % ДИ 0,12–0,27; $p < 0,001$), однако модифицированная техника – более сильное протективное действие с шансом возникновения осложнений 0,123 (95 % ДИ 0,06–0,22; $p < 0,001$). Также статус по ASA >2 связан с шансом возникновения осложнений в 2,087 (1,18–3,63) раза больше, чем при ASA ≤ 2 ($p = 0,001$) (см. табл. 7).

Обсуждение

Ассоциированные с УИА осложнения могут быть непосредственно связаны с предшествующим хирургическим лечением и индивидуальными характеристиками

Таблица 6. Поздние осложнения (>90 дней), ассоциированные с уретероилеальными анастомозами

Table 6. Late complications (>90 days) associated with ureteroileal anastomoses in patients with bladder cancer after ileal conduit surgery

Осложнения Complication	Степень тяжести по классификации Clavien–Dindo Severity per Clavien–Dindo classification	Все пациенты All patients	1-я группа ($n = 285$) Group 1 ($n = 285$)	2-я группа ($n = 180$) Group 2 ($n = 180$)
Количество, n (%) Number, n (%)		17 (3,66)	12 (4,21)	5 (2,78)
			$p < 0,001$	
Стриктура Stricture	IIIa	1	1	–
	IIIb	13	8	5
	IVa	3	3	–

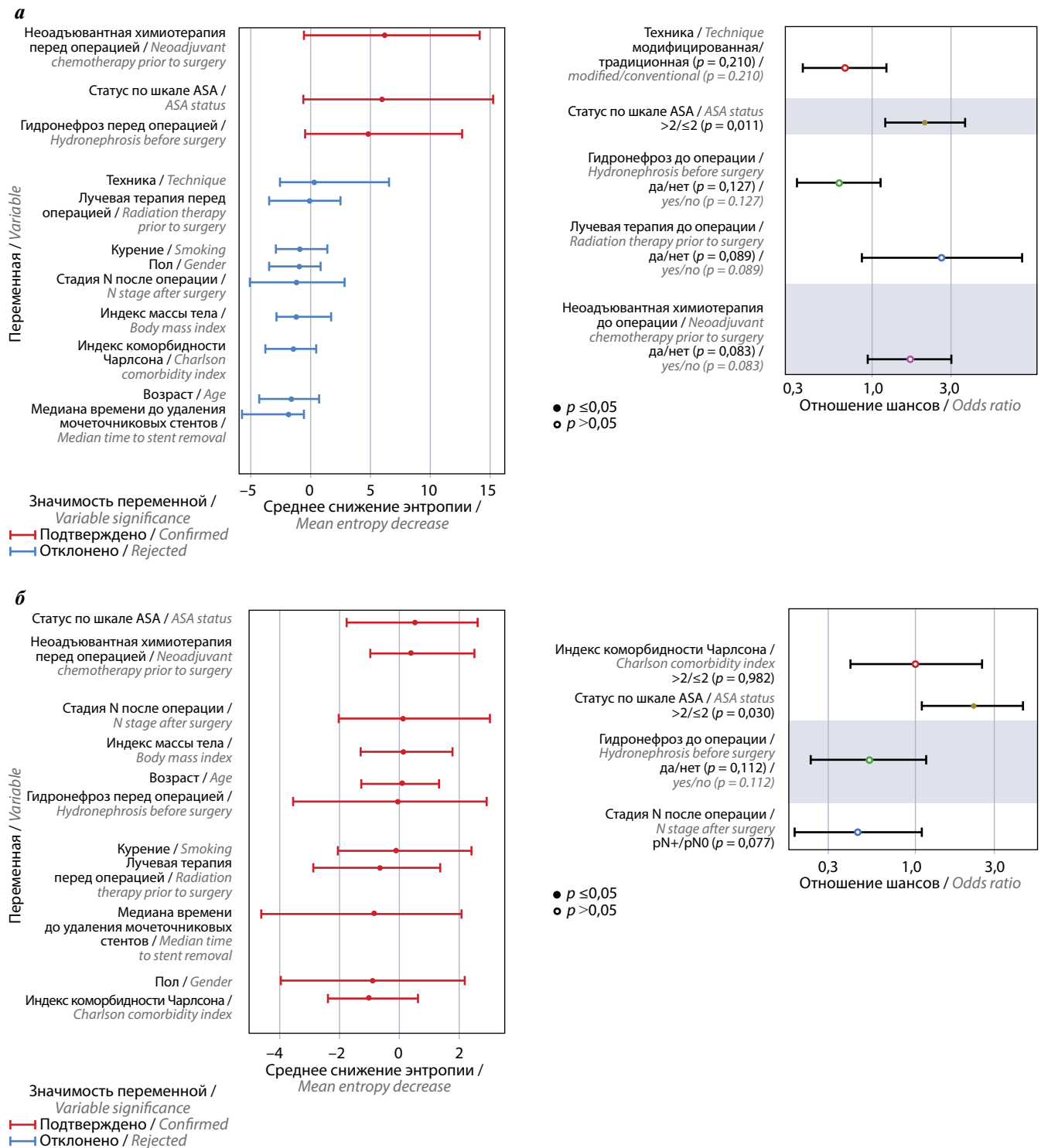


Рис. 1. Оценка предикторов развития осложнений, ассоциированных с уретероилеальными анастомозами: а – в общей группе; б – в 1-й группе;
Fig. 1. Evaluation of predictors of ureteroileal anastomosis-associated complications: а – in the total group; б – in group 1;

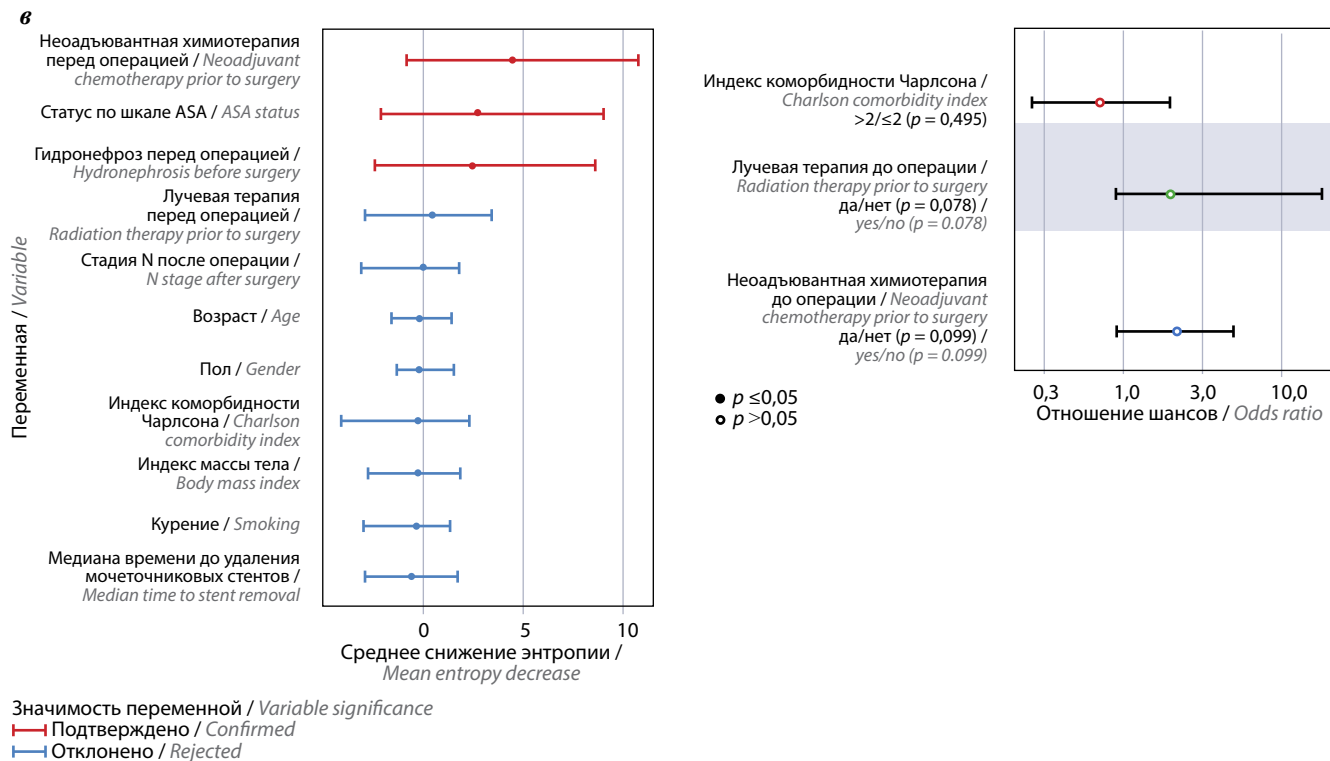


Рис. 1. (Окончание). в — во 2-й группе
Fig. 1. (End). в — in group 2

пациента, такими как возраст, женский пол, повышенный ИМТ и плохой нутриционный статус (например, саркопения и низкий уровень сывороточного альбумина) [17–19]. Однако механизмы, с помощью которых эти факторы приводят к осложнениям, связанным со стомой или мочеточниковым анастомозом, еще полностью не выяснены.

Одним из наиболее значимых осложнений УИА является стриктура. Как правило, стриктуры вызываются ишемией, подтеканием мочи, облучением или развитием инфекции. Частота подтекания мочи при всех типах мочеточниковых анастомозов составляет от 3 до 5 % [20]. По некоторым данным, частота развития мочевого затека может быть снижена почти до нуля, если используются мягкие силиконовые стенты. В одной крупной серии уретерокишечных анастомозов в группе без стента несостоятельность анастомоза составила 2 %, а частота стриктур — 4 %. При использовании жестких стентов стриктуры возникали в 10 % случаев. Однако при использовании мягкого силиконового стента стриктур или затеков зафиксировано не было [21]. В аналогичной серии, где кондуиты из толстой кишки были созданы после гинекологических экзентерационных операций, в группе без стента частота несостоятельности составляла 18 %, а частота стриктур — 18 %, тогда как при стентировании — 3 и 8 % соответственно [22]. По данным метаанализа Т. Yanagisawa и соавт., посвященного в том

числе оценке результатов различных видов оперативных вмешательств на мочеточниках, профилактическое стентирование мочеточников значительно снижает риск развития их дефектов [23]. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что современные стенты из мягкого силикона эффективно снижают вероятность мочевого затека и образования стриктур в области анастомозов. Усовершенствованная техника и лучшие шовные материалы, вероятно, также могут способствовать снижению частоты возникновения стриктур УИА. В серии неретрофлексных уретероколо-нических анастомозов исследователи сообщили о 8,5 % частоте образования стриктур [24]. J. Dolezel и соавт. также сообщили об успешной серии антирефлюксных УИА 49 мочеточников у 28 пациентов: не зафиксировано случаев стриктур анастомозов при среднем времени наблюдения 26 мес [25].

Можно выделить основные **принципы хирургической техники**, являющиеся общими при формировании любых мочеточниково-кишечных анастомозов:

- Деликатная мобилизация мочеточника без перегибов или натяжения анастомоза.
- Мочеточник должен быть очищен от адвентициальной ткани только на 2–3 мм в самой дистальной его части, где будет выполняться анастомоз, в целях профилактики ишемии.
- Мочеточниково-кишечный анастомоз должен быть выполнен с помощью тонких (4/0–5/0)

Таблица 7. Модель связи шанса осложнений и избранных показателей в общей популяции пациентов
Table 7. Model of the relationship between the odds of complications and selected indicators in the general patient population

Переменная Variable	Коэффициент (шансы) Coefficient (odds)	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Общая популяция General population			
Техника: Technique:			
традиционная conventional	0,179	0,12–0,27	<0,001
модифицированная modified	0,123	0,06–0,22	<0,001
Статус по шкале ASA >2 ASA status >2	2,087	1,18–3,64	0,011
Гидронефроз до операции: да Hydronephrosis before surgery: yes	0,629	0,34–1,12	0,127
Лучевая терапия до операции: да Radiation therapy prior to surgery: yes	2,656	0,79–7,91	0,089
Неoadъювантная химиотерапия: да Neoadjuvant chemotherapy: yes	1,688	0,93–3,05	0,083
1-я группа Group 1			
Индекс коморбидности Чарлсона: Charlson comorbidity index:			
≤2	0,244	0,10–0,54	0,001
>2	0,247	0,15–0,39	<0,001
Статус по шкале ASA >2 ASA status >2	2,197	1,07–4,45	0,030
Гидронефроз до операции: да Hydronephrosis before surgery: yes	0,524	0,22–1,12	0,112
pN+	0,453	0,17–1,03	0,077
2-я группа Group 2			
Индекс коморбидности Чарлсона: Charlson comorbidity index:			
≤2	0,141	0,04–0,39	<0,001
>2	0,098	0,04–0,19	<0,001
Лучевая терапия до операции: да Radiation therapy prior to surgery: yes	3,949	0,75–17,91	0,078
Неoadъювантная химиотерапия: да Neoadjuvant chemotherapy: yes	2,084	0,89–5,20	0,099

узловых рассасывающихся швов для герметичного сопоставления слизистых оболочек.

- Кишку следует подводить к мочеточнику, а не наоборот (таким образом можно избежать излишней мобилизации мочеточника).
- При завершении анастомоза конduit следует фиксировать в брюшной полости, предпочтительно с прилеганием к месту мочеточниково-кишечного анастомоза.

- По возможности анастомоз следует формировать забрюшинно или прикрывать область анастомоза лоскутом брюшины на ножке.

Настоящее исследование имело достаточные размер выборки и время наблюдения. Результаты подтверждают наше предположение о том, что модификация хирургической техники формирования УИА может предотвратить или уменьшить частоту развития осложнений, ассоциированных с УИА. Однако это

исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, оно ретроспективное, и пациенты не были случайным образом распределены для прохождения различных хирургических процедур. Выбор хирургического доступа, как и метода деривации мочи, основывался на опыте хирурга и предпочтениях пациента. Таким образом, пациенты в 2 группах, возможно, не были сопоставимы во всех отношениях, хотя имеющиеся исходные характеристики не показали каких-либо существенных различий между группами. Во-вторых, это исследование опиралось на клиническое и рентгенологическое наблюдение, которое было сосредоточено на основном заболевании (рак мочевого пузыря), а не на осложнениях, связанных с УИА. Поэтому вполне вероятно, что некоторые осложнения (I–II степеней

тяжести по классификации Clavien–Dindo) могли быть пропущены.

Закключение

Представленное исследование было направлено на сравнение частоты ранних и поздних осложнений, ассоциированных с УИА, у пациентов, перенесших стандартную и модифицированную технику формирования УИА при РЦЭ с кишечной деривацией мочи по поводу рака мочевого пузыря. Частота осложнений, связанных с УИА, была значимо ниже в группе модифицированной техники, чем в группе традиционной. Таким образом, наша техника может быть использована в целях профилактики развития осложнений, ассоциированных с УИА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Compérat E., Larré S., Roupert M. et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* 2015;466(5):589–94. DOI: 10.1007/s00428-015-1739-2
2. Cheng Q., Gu L., Zhao X. et al. A new index (A/G) associated with early complications of radical cystectomy and intestinal urinary diversion. *Urol Oncol* 2021;39(5):301.e11–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.09.023
3. Stenzl A., Sherif H., Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol* 2010;36(5):537–47. DOI: 10.1590/s1677-55382010000500003
4. Vallancien G., El Fettouh H.A., Cathelineau X. et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002;168(6):2413–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64157-2
5. Hautmann R.E., Volkmer B.G., Schumacher M.C. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24(3):305–14. DOI: 10.1007/s00345-006-0105-z
6. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Volkmer B.G. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol* 2011;185(6):2207–12. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.006
7. Tanna R.J., Powell J., Mambu L.A. Ileal Conduit. In: *StatPearls [Internet]*. 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 33351418.
8. Wang J., Tuo Z., Gao M. et al. Is it necessary to perform a retrosigmoid transposition of the left ureter in Bricker Ileal Conduit surgery? *BMC Urol* 2022;22(1):116. DOI: 10.1186/s12894-022-01073-w
9. Adnan S., Abu Bakar M., Khalil M.A.I. et al. Outcomes of uretero-ileal anastomosis in bladder cancer cystectomies: Bricker vs. Wallace I. *Cureus* 2022;14(3):e22782. DOI: 10.7759/cureus.22782
10. Korkes F., Fernandes E., Gushiken F.A. et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol* 2022;48(1):18–30. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0892
11. Kouba E., Sands M., Lentz A. et al. Incidence and risk factors of stomal complications in patients undergoing cystectomy with ileal conduit urinary diversion for bladder cancer. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):950–4. DOI: 10.1016/j.juro.2007.05.028
12. Bricker E.M. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950;30(5):1511–21. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)33147-4
13. Gore J.L., Saigal C.S., Hanley J.M. et al. Variations in reconstruction after radical cystectomy. *Cancer* 2006;107(4):729–7. DOI: 10.1002/cncr.22058
14. Madersbacher S., Schmidt J., Eberle J.M. et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol* 2003;169(3):985–90. DOI: 10.1097/01.ju.0000051462.45388.14
15. Scott F.B., Cookson M.S. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol* 2004;22(3):157–67. DOI: 10.1007/s00345-004-0429-5
16. Shimko M.S., Tollefson M.K., Umbreit E.C. et al. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol* 2011;185(2):562–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.096
17. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R. et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* 2021;79(1):82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
18. Djaladat H., Bruins H.M., Miranda G. et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2014;113(6):887–93. DOI: 10.1111/bju.12240
19. Chang S.S., Alberts G.L., Smith J.A. Jr, Cookson M.S. Ileal conduit urinary diversion in patients with previous history of abdominal/pelvic irradiation. *World J Urol* 2004;22(4):272–6. DOI: 10.1007/s00345-004-0446-4
20. Partin A.W., Wein A.J., Kavoussi L.R. et al. *Campbell Walsh Urology*. Elsevier Health Sciences, 12th edn. 2020.
21. Regan J.B., Barrett D.M. Stented versus nonstented ureteroileal anastomoses: is there a difference with regard to leak and stricture? *J Urol* 1985;134(6):1101–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)47644-0
22. Beddoe A.M., Boyce J.G., Remy J.C. et al. Stented versus nonstented transverse colon conduits: a comparative report. *Gynecol Oncol* 1987;27(3):305–15. DOI: 10.1016/0090-8258(87)90250-2
23. Yanagisawa T., Mori K., Quhal F. et al. Iatrogenic ureteric injury during abdominal or pelvic surgery: a meta-analysis. *BJU Int* 2023;131(5):540–52. DOI: 10.1111/bju.15913
24. Stein R., Fisch M., Stöckle M. et al. Colonic conduit in children: protection of the upper urinary tract 16 years later? *J Urol* 1996;156(3):1146–50. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)65739-2
25. Dolezel J., Sutorý M., Navrátil P. Antireflux uretero-intestinal anastomosis – flap-and-trough technique – applicable to ileum: early clinical experience. *Eur Urol* 2004;46(5):598–603. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.06.018

Вклад авторов

Д.И. Румянцева, Э.М. Мамижев, Н.Ф. Кротов, Н.А. Щекутеев, М.Е. Карасева, Д.П. Семейко, Я.П. Башмакова, А.К. Носов: разработка концепции исследования, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение статьи.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации.

Authors' contributions

D.I. Rumyantseva, E.M. Mamizhev, N.F. Krotov, N.A. Shchekuteev, M.E. Karaseva, D.P. Semeyko, Ya.P. Bashmakova, A.K. Nosov: development of the study concept, acquisition and analysis of factual data, article writing and editing, article revision and approval.

All authors contributed equally to preparation the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>

Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>

Н.Ф. Кротов / N.F. Krotov: <https://orcid.org/0000-0002-5590-8804>

Н.А. Щекутеев / N.A. Shchekuteev: <https://orcid.org/0000-0001-9625-3907>

М.Е. Карасева / M.E. Karaseva: <https://orcid.org/0009-0006-7294-0263>

Д.П. Семейко / D.P. Semeyko: <https://orcid.org/0000-0002-0841-8597>

Я.П. Башмакова / Ya.P. Bashmakova: <https://orcid.org/0000-0003-0872-7784>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Funding. The study was performed on the initiative of the authors without procurement of funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных раком полового члена, получавших лечение в широкой клинической практике

В.И. Широкоград¹, С.В. Кострицкий¹, Д.В. Семенов^{2,3}, Д.Д. Якубова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

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

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий Stas.medic@bk.ru

Цель исследования – оценить влияние факторов прогноза на показатели выживаемости больных раком полового члена (РПЧ) и выделить группы пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 197 больных РПЧ, которым проводилось лечение на базе Московской городской онкологической больницы № 62 и Клинического онкологического диспансера (Омск) в период с 1997 по 2023 г.

Результаты. Статистически значимыми факторами прогноза, влияющими на показатели выживаемости пациентов с РПЧ, при однофакторном анализе (*log-rank*-тест, $p < 0,05$) и многофакторном регрессионном анализе Кокса являются клиническая стадия (I–IV), стадия T (T1–T3), край резекции (R0–R1), категория N (N0–N3), лимфоваскулярная инвазия, экстранодальное распространение метастаза в паховых лимфатических узлах, некроз первичной опухоли, поражение подвздошных лимфатических узлов. Факторами без значимого влияния на выживаемость являются морфологическая структура опухоли ($p = 0,73$), проведение лучевой терапии на первичную опухоль ($p = 0,38$), проведение химиотерапии ($p = 0,46$).

Заключение. Анализ клинико-патоморфологических факторов позволил выделить группу неблагоприятного прогноза у пациентов с РПЧ для персонализированного подхода в целях повышения показателей выживаемости.

Ключевые слова: рак полового члена, выживаемость, средняя продолжительность жизни, фактор риска

Для цитирования: Широкоград В.И., Кострицкий С.В., Семенов Д.В., Якубова Д.Д. Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных раком полового члена, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология 2024;20(3):117–29.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-117-129>

Prognostic factors affecting survival of patients with penile cancer receiving treatment in wide clinical practice

V.I. Shirokorad¹, S.V. Kostritskiy¹, D.V. Semenov^{2,3}, D.D. Yakubova¹

¹Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

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

³City Clinical Oncological Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia

Contacts: Stanislav Viktorovich Kostritskiy Stas.medic@bk.ru

Aim. To evaluate the effect of prognostic factors on survival rates of patients with penile cancer and to identify groups of patients with favorable and unfavorable prognoses.

Materials and methods. Retrospective analysis of data of 197 patients with penile cancer who were treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 and Clinical Oncological Dispensary (Omsk) between 1997 and 2023 was performed.

Results. Statistically significant prognostic factors affecting survival rates of patients with penile cancer according to univariate analysis (*log-rank* test with $p < 0.05$) and multivariate Cox regression analysis are: clinical stage (I–IV), T stage (T1–T3), resection margin (R0–R1), N grade (N0–N3), lymphovascular invasion, extranodal extension of metastasis to the inguinal lymph nodes, necrosis of the primary tumor, iliac lymph node involvement. Factors without significant effect on survival are: morphological structure of the tumor ($p = 0.73$), radiation therapy of the primary tumor ($p = 0.38$), chemotherapy ($p = 0.46$).

Conclusion. Analysis of clinical and pathomorphological factors allowed to identify an unfavorable prognosis group in patients with penile cancer for a personalized approach to improve survival rates.

Keywords: penile cancer, survival rate, mean life expectancy, risk factor

For citation: Shirokorad V.I., Kostritskiy S.V., Semenov D.V., Yakubova D.D. Prognostic factors affecting survival of patients with penile cancer receiving treatment in wide clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):117–29. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-117-129>

Введение

Рак полового члена (РПЧ) является редким онкологическим заболеванием, встречается с частотой 0,1–7,9 случая на 100 тыс. мужского населения, составляет 1–2 % всех злокачественных новообразований мочеполовой системы [1–3]. Адекватное и своевременное лечение позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов, в том числе у пациентов с местно-распространенными формами заболевания. При этом выбор современных лечебных мероприятий у больных РПЧ остается актуальной проблемой, что обусловлено сравнительно нечастой выявляемостью заболевания, небольшим количеством наблюдений, малым количеством клинических рандомизированных исследований, а также значительной агрессивностью заболевания и его течением. В ряде клинических исследований установлено прогностическое значение категории T, поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и отдаленных метастазов, а также размеров первичной опухоли [4]. Однако низкая заболеваемость пациентов РПЧ в мире в настоящее время не позволяет провести полноценный анализ и выявить основные прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости [4, 5].

Цель исследования — оценить влияние факторов прогноза на показатели выживаемости больных РПЧ и выделить группы пациентов благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы

С 1997 по 2005 г. в Клиническом онкологическом диспансере (Омск) и с 2005 по 2023 г. в Московской городской онкологической больнице № 62 проведены обследование и лечение 197 больных с морфологически верифицированным РПЧ. Средний возраст больных составил 63,3 (30–95) года. Первичная опухоль локализовалась на крайней плоти у 20 (10,2 %) пациентов, на головке — у 150 (76,1 %), на теле полового члена — у 27 (13,7 %).

По клиническим стадиям пациенты распределены следующим образом: I стадия — 25,9 % ($n = 51$); II стадия — 29,4 % ($n = 58$); III стадия — 23,9 % ($n = 47$); IV стадия — 20,8 % ($n = 41$).

При патоморфологическом исследовании среди 197 пациентов наличие вируса папилломы человека (human papillomavirus, HPV) не определяли (not otherwise specified (HPV-NOS) — без дополнительного уточнения) у 152 (77,2 %) больных, соответственно, у 45 (22,8 %) больных статус HPV был определен. У 26 (13,2 %) пациентов выявлен HPV-негативный РПЧ, у 19 (9,6 %) — HPV-ассоциированный РПЧ.

Стадия T1a установлена у 46 (23,4 %), T1b — у 12 (6,0 %), T2 — у 73 (37,1 %), T3 — у 66 (33,5 %) пациентов.

Всем 197 пациентам проведено хирургическое лечение, из них в сочетании с химиотерапией — 21 (10,7 %), с лучевой терапией — 66 (33,5 %), комбинированное лечение (хирургическое + химиотерапия + + лучевая терапия) — 10 (5,1 %) больным. Облучение первичной опухоли проводили фракциями по 2–3 Гр до средней суммарной очаговой дозы 54 (14–80) Гр. Неоадьювантная лучевая терапия на первичную опухоль проведена 36 (18,2 %) больным, из них со стадией T1 — 7 (3,55 %), со стадией T2 — 14 (7,1 %), со стадией T3 — 15 (7,6 %). Адьювантная лучевая терапия выполнена 30 (15,2 %) пациентам: со стадией T1 — 12 (6,0 %), со стадией T2 — 8 (4,0 %), со стадией T3 — 10 (5,0 %).

Хирургическое лечение включало: иссечение крайней плоти — у 20 (10,2 %) пациентов, из них со стадией T1 — у 19 (9,6 %), со стадией T2 — у 1 (0,5 %); резекцию головки полового члена — у 31 (15,7 %), из них со стадией T1 — у 21 (10,6 %), со стадией T2 — у 7 (3,5 %), со стадией T3 — у 3 (1,5 %); ампутиацию полового члена — у 119 (60,4 %), из них со стадией T1 — у 18 (9,1 %), со стадией T2 — у 58 (29,4 %), со стадией T3 — у 43 (21,8 %); экстирпацию полового члена — у 27 (13,7 %), из них со стадией T1 — у 2 (1,0 %), со стадией T2 — у 7 (3,5 %), со стадией T3 — у 18 (9,1 %).

Из группы пациентов, которым выполнена ампутация полового члена, отведение мочи методом уретроперинеотомии выполнено в 5 (2,5 %) случаях. Экстирпацию полового члена выполнили 27 (13,7 %) больных, из них со стадией T1 — 2 (1,0 %), со стадией T2 — 7 (3,5 %), со стадией T3 — 18 (9,1 %). Группы больных, получивших органосохраняющее лечение и подвергнутых органосохраняющим операциям, были относительно сопоставимы по основным параметрам: возрасту, соматическому статусу, клинической стадии заболевания, морфологической дифференцировке опухоли и др.

Пахово-бедренная лимфаденэктомия (операция Дюкена) выполнена у 92 (46,7 %) пациентов, из них двусторонняя — у 89 (96,7) и односторонняя — у 3 (3,3 %). С 2017 г. начала применяться видеоэндоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия, которая при РПЧ выполнена у 22 (23,9 %) пациентов, из них двусторонняя — у 20 (90,9 %) и односторонняя — у 2 (9,1 %).

Метастазы в регионарных ЛУ не выявлены (N0) у 135 (68,5 %), стадия N определена как N+ у 62 (31,5 %), из них N1 — метастаз (без выхода за капсулу ЛУ) в 1 или 2 паховых ЛУ выявлен у 14 (7,1 %), N2 — метастазы более чем в 2 паховых ЛУ с одной стороны или двустороннее поражение паховых ЛУ — у 13 (6,6 %), N3 — метастазы в 1 или нескольких тазовых ЛУ, односторонние или двусторонние метастазы в паховых ЛУ с экстранодальным распространением опухоли — у 35 (17,8 %) больных. Поражение паховых ЛУ с одной стороны диагностировано у 18 (34,0 %), с обеих сторон — у 35 (66,0 %) больных.

Средний диаметр измененных паховых ЛУ составил 2,5 (0,5–12,0) см, подвздошных — 2,25 (0,5–4,0) см. У 53 (85,5 %) из 62 больных наличие метастазов в ЛУ подтверждено при морфологическом исследовании. Экстранодальное распространение пораженных паховых ЛУ выявлено у 40 (75,5 %) больных, тогда как отсутствие экстранодального распространения имело место у 13 (24,5 %) пациентов. Поражение подвздошных ЛУ диагностировано у 9 (14,5 %) из 62 пациентов, поражение забрюшинных ЛУ — у 2 (3,2 %). При этом ЛУ таза и забрюшинные ЛУ подвергались хирургическому лечению только при наличии поражения паховых ЛУ. Среднее количество удаленных паховых ЛУ составило 13,9 (5–36) (85,5 %). Среднее количество пораженных паховых ЛУ, учитывая обе стороны поражения, составило 12,9 (85,5 %).

Из морфологических характеристик первичной опухоли лимфоваскулярная инвазия выявлена у 121 (61,4 %) больного, у 76 (38,6 %) пациентов лимфоваскулярная инвазия не подтверждена. Признаки некроза первичной опухоли наблюдались у 160 (81,2 %) пациентов, у 37 (18,8 %) больных некроза не выявлено.

После удаления первичной опухоли положительный хирургический край (R+) определили у 8 (4,1 %)

больных, отрицательный хирургический край верифицирован у 189 (95,9 %).

Результаты проведенного лечения оценивали согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Продолжительность жизни и медиану общей выживаемости (ОВ) определяли с первого дня начала лечения до последнего дня наблюдения за пациентом или до смерти. Для оценки статистической значимости полученные данные подвергали обработке по χ^2 -критерию, статистически значимыми считали различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$). Продолжительность жизни рассчитывали с помощью метода Каплана–Майера. Для сравнения выживаемости использовали также *log-rank*-тест. Завершенным случаем считался летальный исход. Для выявления потенциального влияния факторов прогноза на риск наступления летального исхода использовали однофакторный анализ, непараметрический метод — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Влияние факторов прогноза на ОВ оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса. Статистические расчеты проводили в программе Statistica 12 v.12.0.

Результаты

В результате лечения полный эффект достигнут в 155 (78,6 %) из 197 наблюдений, частичный — в 20 (10,2 %), стабилизация — в 9 (4,6 %), прогрессирование — в 13 (6,6 %). Рецидив заболевания отмечен у 16 (11,7 %) из 155 пациентов в среднем через 26,3 (0,58–88,3) мес после радикального хирургического вмешательства.

Из 197 пациентов, включенных в исследование, на данный момент живы 106 (53,8 %), из них 93 (48,2 %) без признаков прогрессирования, 13 (6,6 %) пациентов с признаками опухоли в настоящее время получают лечение; 91 (46,2 %) больной умер: 46 (23,4 %) — от прогрессирования опухолевого процесса, 10 (5,1 %) — от других причин с признаками болезни, 35 (17,8 %) — от других причин, не связанных с основным заболеванием, без признаков заболевания при среднем сроке наблюдения 42,6 (0,1–191,0) мес.

Оценивали влияние потенциальных факторов прогноза на результаты лечения больных РПЧ. Для выявления потенциального влияния данных факторов на риск наступления смерти использовали непараметрический метод — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) (табл. 1).

Таким образом, при проведении корреляционного анализа по Спирмену получены следующие результаты. Из перечисленных факторов прогноза статистически значимое влияние на риск наступления смерти оказывали возраст, клиническая стадия I–IV, край резекции R0–R1, стадия T (T1–T3), категория N (N0–N3), лимфоваскулярная инвазия, экстранодальное распро-

Таблица 1. Влияние факторов прогноза на риск летального исхода у больных раком полового члена
Table 1. Effect of prognostic factors on the risk of death in patients with penile cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	Коэффициент Спирмена (R) Spearman's coefficient (R)	p
Возраст Age	−0,186	0,0088
Клиническая стадия I–IV Clinical stage I–IV	−0,3538	0,0000003
Объем операции Surgical volume	−0,0390	0,586
Край резекции (R0–R1) Resection margin (R0–R1)	−0,14608	0,04
Стадия T (T1–T3) T stage (T1–T3)	−0,01308	0,06
Категория N (N0–N3) N grade (N0–N3)	−0,3859761	0,00000002
Категория M (M0–M1) M category (M0–M1)	−0,089695	0,21004
Морфологическая структура опухоли Morphological structure of the tumor	−0,079	0,2661
Наличие вируса папилломы человека Human papillomavirus infection	−0,1737	0,0146
Лимфоваскулярная инвазия: нет/есть Lymphovascular invasion: absent/present	−0,18806	0,0081
Экстранодальное распространение метастаза Extranodal extension of metastasis	0,27430	0,000095
Некроз первичной опухоли Primary tumor necrosis	−0,1622	0,02270
Количество удаленных паховых лимфатических узлов при операции Дюкена Number of resected inguinal lymph nodes surging Duken's operation	−0,148130	0,0377
Поражение подвздошных лимфатических узлов Iliac lymph node involvement	−0,15284	0,0320
Лучевая терапия (неoadъювантная на первичную опухоль) Radiotherapy (neoadjuvant aimed at the primary tumor)	0,1949689	0,00604
Химиотерапия (адъювантная) Chemotherapy (adjuvant)	0,0153317	0,8306

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения критерия Спирмена, для которых $p < 0,05$.
Note. Spearman's coefficient values with $p < 0.05$ are shown in bold.

странение метастаза, наличие HPV, некроз первичной опухоли, количество удаленных ЛУ при операции Дюкена, поражение подвздошных ЛУ, лучевая терапия (неoadъювантная на первичную опухоль) ($p < 0,05$). Остальные факторы не оказывали статистически значимого влияния на риск наступления смерти.
Факторы прогноза и их влияние на ОВ оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса (табл. 2).

При многофакторном регрессионном анализе Кокса статистически значимое влияние на ОВ оказывали следующие параметры: возраст, клиническая стадия I–IV, край резекции R0–R1, стадия T (T1–T3), категория N (N0–N3), лимфоваскулярная инвазия, экстранодальное распространение метастаза, некроз первичной опухоли, поражение подвздошных ЛУ ($p < 0,05$). Остальные проанализированные факторы прогноза не оказывали статистически значимого влияния на ОВ.

Таблица 2. Влияние факторов прогноза на общую выживаемость с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса у больных раком полового члена

Table 2. Effect of prognostic factors on overall survival of patients with penile cancer evaluated using the multivariate Cox regression analysis

Фактор прогноза Prognostic factor	<i>p</i>
Возраст Age	0,0003
Клиническая стадия I–IV Clinical stage I–IV	0,00016
Объем операции Surgical volume	0,6
Край резекции (R0–R1) Resection margin (R0–R1)	0,004
Стадия Т (Т1–Т3) T stage (T1–T3)	0,019
Категория N (N0–N3) N grade (N0–N3)	0,00001
Категория М (M0–M1) M category (M0–M1)	0,16
Морфологическая структура опухоли Morphological structure of the tumor	0,88
Наличие вируса папилломы человека Human papillomavirus infection	0,48
Лимфоваскулярная инвазия: нет/есть Lymphovascular invasion: absent/present	0,000004
Экстранодальное распространение метастаза Extranodal extension of metastasis	0,01
Некроз первичной опухоли Primary tumor necrosis	0,000001
Количество удаленных паховых лимфатических узлов при операции Дюкена Number of resected inguinal lymph nodes surging Duken's operation	0,9
Поражение подвздошных лимфатических узлов Iliac lymph node involvement	0,013
Лучевая терапия (неoadъювантная на первичную опухоль) Radiotherapy (neoadjuvant aimed at the primary tumor)	0,29
Химиотерапия (адъювантная) Chemotherapy (adjuvant)	0,47

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения критерия, для которых $p < 0,05$.
Note. Criterion values with $p < 0.05$ are shown in bold.

Пациентов с РПЧ стратифицировали на 4 группы в зависимости от клинической стадии (I–IV), в каждой из которой проанализированы показатели выживаемости (рис. 1).

Представленные на рис. 1 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОБ пациентов с I стадией ($n = 51$; 25,88 %) составила 65,0 мес (интерквартильный размах 26,0–114,0 мес), средняя продолжительность жизни – 77,8 (6,0–233,0) мес (95 % до-

верительный интервал (ДИ) 49,0–72,8); медиана ОБ пациентов со II стадией ($n = 58$; 29,44 %) – 58,5 мес (интерквартильный размах 20,0–98,0 мес), средняя продолжительность жизни – 65,5 (1,0–216,0) мес (95 % ДИ 43,8–63,5); медиана ОБ пациентов с III стадией ($n = 47$; 23,85 %) – 43,0 мес (интерквартильный размах 6,0–115,0 мес), средняя продолжительность жизни – 60,3 (2,0–223,0) мес (95 % ДИ 42,3–78,3); медиана ОБ пациентов с IV стадией ($n = 41$; 20,8 %) –

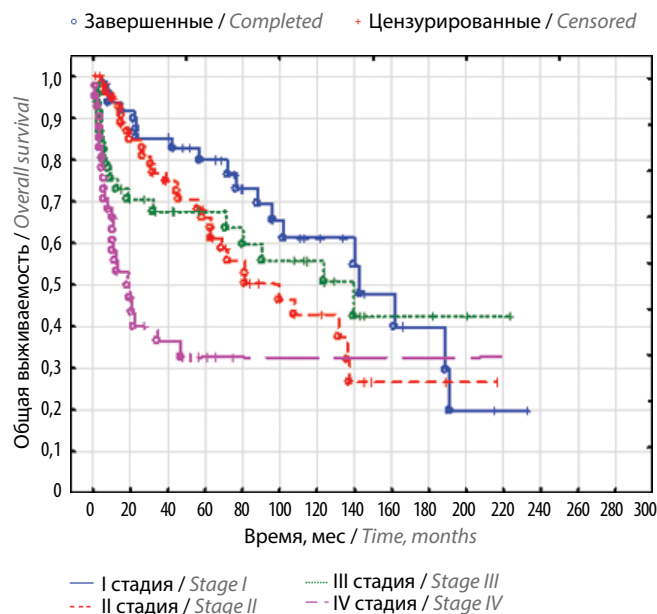


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от клинической стадии (I–IV)
Fig. 1. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on the clinical stage (I–IV)

13,0 мес (интерквартильный размах 26,0–114,0 мес), средняя продолжительность жизни – 27,0 (6,0–233,0) мес (95 % ДИ 61,3–94,3). Результаты анализа выживаемости по методу Каплана–Майера продемонстрировали наличие статистически значимых различий в показателях медианы ОВ в стратифицированных подгруппах больных ($\log\text{-rank } p = 0,000005$).

Пациентов с РПЧ стратифицировали на 3 группы в зависимости от категории Т: Т1 – инвазия в субэпителиальную соединительную ткань ($n = 58$; 29,4 %); Т2 – опухоль, врастающая в губчатое тело ($n = 73$; 37,1 %); Т3 – опухоль, врастающая в кавернозное тело ($n = 66$; 33,5 %). Проведен подгрупповой анализ показателей ОВ (рис. 2).

Представленные на рис. 2 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с Т1 составила 56,5 мес (интерквартильный размах 22,0–102,0 мес), средняя продолжительность жизни – 68,1 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 47,8–69,3); медиана ОВ пациентов с Т2 – 58,0 мес (интерквартильный размах 15,0–97,0 мес), средняя продолжительность жизни – 63,9 (1,0–216,0) мес (95 % ДИ 45,3–62,9); медиана ОВ пациентов с Т3 – 19,5 мес (интерквартильный размах 6,0–57,0 мес), средняя продолжительность жизни – 46,8 (2,0–223,0) мес (95 % ДИ 49,5–70,1). Таким образом, отмечено уменьшение продолжительности жизни по мере увеличения стадии Т. Результаты подгруппового анализа по методу Каплана–Майера продемонстрировали наличие статистически значимых различий в показателях медианы ОВ в подгруппах больных ($\log\text{-rank } p = 0,00005$).

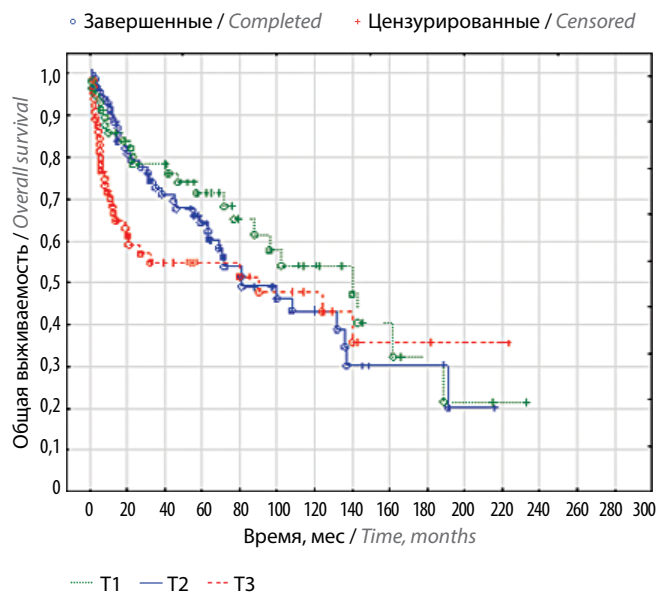


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от категории Т (Т1–Т3)
Fig. 2. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on T category (T1–T3)

Пациентов с РПЧ стратифицировали на 4 группы в зависимости от категории N: N0 ($n = 135$; 68,5 %), N1 ($n = 14$; 7,1 %); N2 ($n = 13$; 6,6 %); N3 ($n = 35$; 17,8 %). Анализ ОВ в данных группах методом Каплана–Майера представлен на рис. 3.

Представленные на рис. 3 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с N0 составила 62,0 мес (интерквартильный

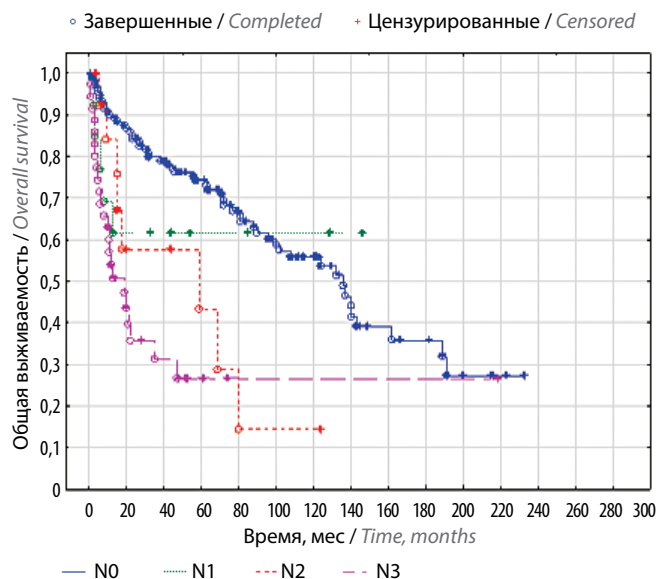


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от категории N (N0–N3)
Fig. 3. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on N category (N0–N3)

размах 23,0–112,0 мес), средняя продолжительность жизни – 72,3 (1,0–219,0) мес (95 % ДИ 31,3–50,7); медиана ОВ пациентов с N1 – 33,0 мес (интерквартильный размах 8,0–54,0 мес), средняя продолжительность жизни – 45,4 (2,8–146,0) мес (95 % ДИ 34,4–79,2); медиана ОВ пациентов с N2 – 16,5 мес (интерквартильный размах 9,0–59,0 мес), средняя продолжительность жизни – 34,6 (4,0–124,0) мес (95 % ДИ 26,0–57,8); медиана ОВ пациентов с N3 – 12,0 мес (интерквартильный размах 5,0–28,0 мес), средняя продолжительность жизни – 24,9 (1,0–219,0) мес (95 % ДИ 31,3–50,7).

По результатам анализа Каплана–Майера наличие метастазов в паховые ЛУ при РПЧ оказывает статистически значимое влияние на ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,00005$), при этом показатели медианы ОВ пациентов без поражения ЛУ были статистически значимо выше, чем у больных с метастазами, у пациентов с N3 медиана ОВ составила всего 12,0 мес.

Выполнен анализ показателей ОВ у пациентов, стратифицированных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных метастазов: M0 – пациенты без отдаленных метастатических очагов ($n = 190$; 96,4 %); M1 – пациенты с отдаленными метастазами ($n = 7$; 3,6 %) (рис. 4).

Представленные на рис. 4 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с M0 составила 46,5 мес (интерквартильный размах 13,0–96,0 мес), средняя продолжительность жизни – 60,6 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 51,5–63,0); медиана ОВ пациентов с M1 – 20,0 мес (интерквартильный размах 10,0–56,0 мес), средняя продолжительность

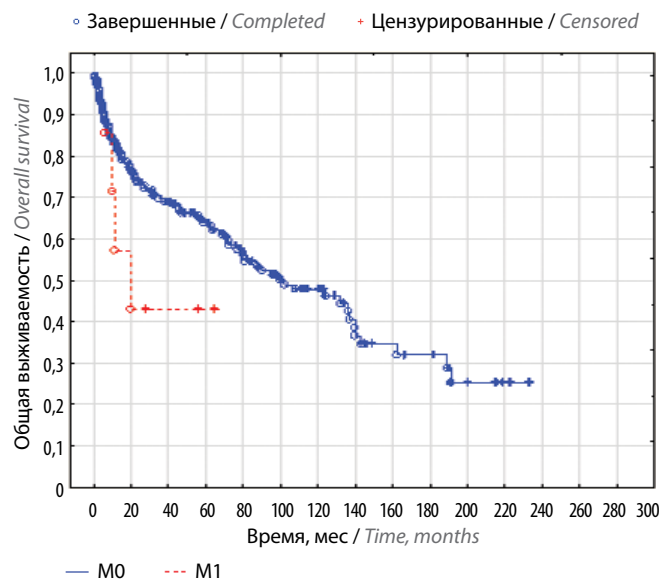


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от категории M (M0–M1)
Fig. 4. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on M category (M0–M1)

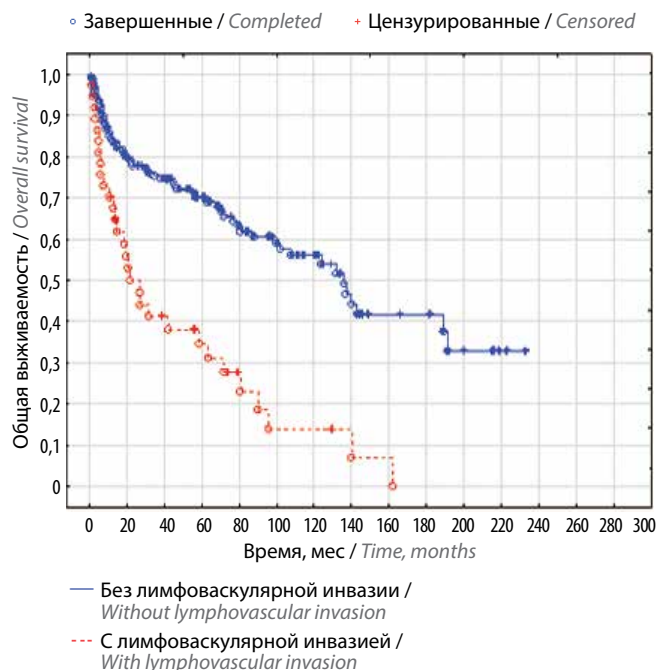


Рис. 5. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от лимфоваскулярной инвазии
Fig. 5. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on lymphovascular invasion

тельность жизни – 28,0 (6,0–65,0) мес (95 % ДИ 15,1–51,7). По результатам анализа Каплана–Майера категория M при РПЧ оказывает статистически значимое влияние на ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,02$).

Проведен анализ влияния патоморфологических признаков на выживаемость пациентов с РПЧ. Пациенты стратифицированы на 2 группы в зависимости от лимфоваскулярной инвазии при патоморфологическом исследовании первичной опухоли: без лимфоваскулярной инвазии ($n = 121$; 61,4 %) и с лимфоваскулярной инвазией ($n = 76$; 38,6 %) (рис. 5).

Анализ данных показал, что медиана ОВ пациентов без лимфоваскулярной инвазии составила 56,0 мес (интерквартильный размах 15,0–108,0 мес), средняя продолжительность жизни – 68,0 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 53,1–68,7); медиана ОВ пациентов с лимфоваскулярной инвазией – 24,5 мес (интерквартильный размах 9,0–73,0 мес), средняя продолжительность жизни – 45,7 (1,0–191,0) мес (95 % ДИ 40,5–55,7). Отмечена статистически значимая зависимость ОВ пациентов от наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли ($\log\text{-rank } p = 0,000005$).

В следующем анализе пациенты с метастазами в паховые ЛУ были стратифицированы на 2 группы в зависимости от инвазии капсулы ЛУ метастазом (экстранодального распространения метастаза): без экстранодального распространения ($n = 11$; 5,6 %) и с экстранодальным распространением ($n = 38$; 19,3 %).

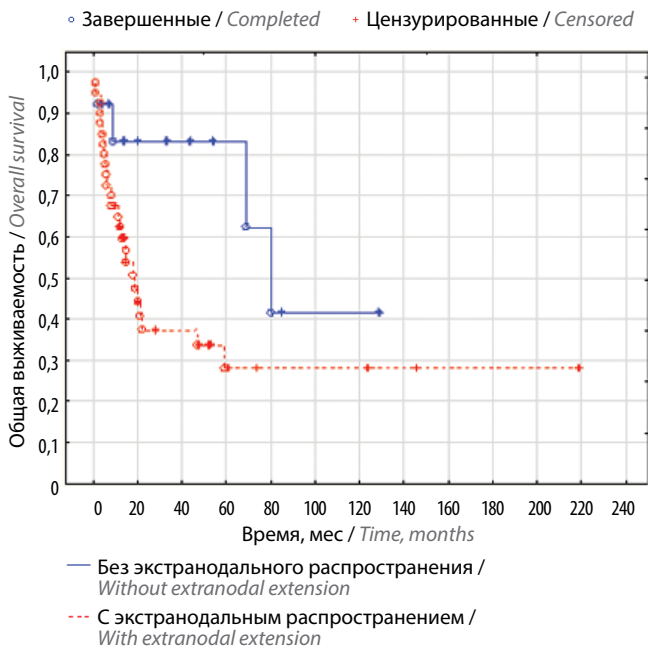


Рис. 6. Общая выживаемость больных раком полового члена ($n = 197$) в зависимости от экстранодального распространения метастаза
Fig. 6. Overall survival of patients with penile cancer ($n = 197$) depending on extranodal extension of metastasis

Представленные на рис. 6 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов без экстранодального распространения составила 33,0 мес (интерквартильный размах 9,0–69,0 мес), средняя продолжительность жизни – 41,6 (2,0–129,0) мес (95 % ДИ 27,3–68,8); медиана ОВ пациентов с экстранодальным распространением – 15,0 мес (интерквартильный размах 6,0–47,0 мес), средняя продолжительность жизни – 31,7 (1,0–219,0) мес (95 % ДИ 36,5–57,9). По результатам анализа Каплана–Майера экстранодальное распространение метастаза в паховых ЛУ оказывает статистически значимое влияние на показатели ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,005$).

Далее был проведен анализ влияния HPV на выживаемость пациентов с РПЧ. Пациенты были стратифицированы на 3 группы в зависимости от результатов патоморфологического исследования на наличие HPV: пациенты с HPV-NOS ($n = 152$; 77,2 %), пациенты с HPV-негативным РПЧ ($n = 26$; 13,2 %), пациенты с HPV-ассоциированным РПЧ ($n = 19$; 9,6 %).

Представленные на рис. 7 кривые выживаемости Каплана–Майера иллюстрируют, что медиана ОВ пациентов с HPV-NOS составила 48,5 мес (интерквартильный размах 13,5–96,5 мес), средняя продолжительность жизни – 61,2 (1,0–233,0) мес (95 % ДИ 13,5–96,5); медиана ОВ пациентов с HPV-негативным РПЧ – 56,5 мес (интерквартильный размах 13,0–111,0 мес), средняя продолжительность жизни – 70,0 (1,0–215,0) мес (95 % ДИ 51,3–90,3); медиана ОВ пациентов с HPV-ассоциированным РПЧ – 19,0 мес (интерквартильный

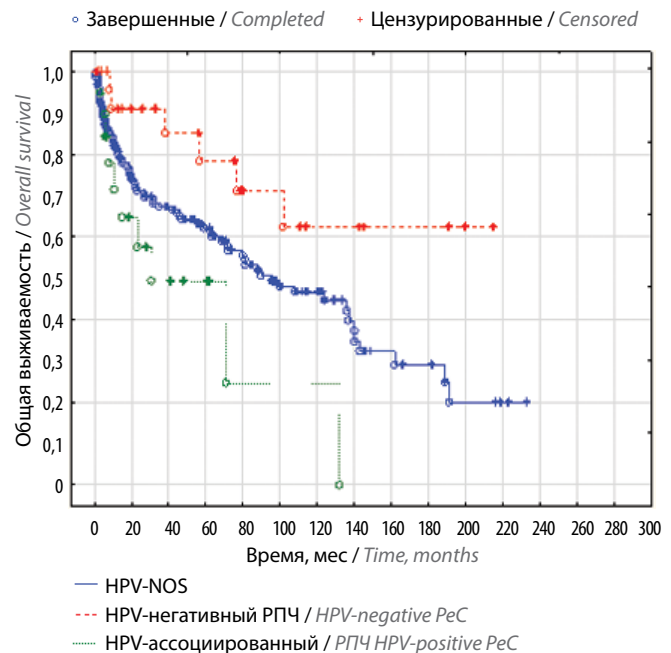


Рис. 7. Общая выживаемость больных раком полового члена (РПЧ) ($n = 197$) в зависимости от наличия вируса папилломы человека (human papillomavirus, HPV). NOS – без дополнительного уточнения
Fig. 7. Overall survival of patients with penile cancer (PeC) ($n = 197$) depending on human papillomavirus (HPV) infection. NOS – not otherwise specified

размах 7,0–48,0 мес), средняя продолжительность жизни – 37,0 (3,0–132,0) мес (95 % ДИ 24,7–48,3). По результатам анализа Каплана–Майера наличие HPV оказывает статистически незначимое влияние на показатели ОВ ($\log\text{-rank } p = 0,06$), но при этом стремится к статистической достоверности. Стоит отметить, что медиана ОВ пациентов с HPV-негативным РПЧ в 3 раза выше, чем у пациентов с HPV-ассоциированным РПЧ.

Также проанализированы показатели 3- и 5-летней ОВ пациентов с РПЧ в стратифицированных группах (табл. 3).

Представленные данные табл. 3 иллюстрируют, что лучевая терапия на первичную опухоль как в адъювантном, так и в неoadъювантном режиме статистически значимо не влияет на ОВ пациентов ($p = 0,38$). Также статистически значимо не различалась 3- и 5-летняя ОВ пациентов в группах адъювантной и неoadъювантной лучевой терапии, но при этом была численно выше, чем у пациентов, не получавших лучевое лечение.

Представленные данные ОВ в группах, стратифицированных в зависимости от края резекции, иллюстрируют, что медиана ОВ в группе пациентов с отрицательным хирургическим краем составила 47,0 мес, в группе больных с положительным хирургическим краем – 13,5 мес, при этом разница была статистически значима ($p = 0,005$).

У пациентов с РПЧ, получавших лечение в зависимости от объема хирургического пособия, также

Таблица 3. Показатели выживаемости больных раком полового члена (n = 197)

Table 3. Survival rates of patients with penile cancer (n = 197)

Фактор прогноза Prognostic factor	Средняя продолжительность жизни, мес Mean life expectancy, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	p	3-летняя общая выживаемость, % 3-year overall survival, %	5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %
Клиническая стадия: Clinical stage:					
I	77,8	65,0	0,000005	80,0	74,0
II	65,5	58,5		62,0	58,0
III	60,3	43,0		58,0	61,0
IV	27,0	13,0		32,0	28,0
Стадия T: T stage:					
T1	68,1	56,5	0,00005	78,0	72,0
T2	63,9	58,0		72,0	65,0
T3	46,8	19,5		55,0	55,0
Морфологическая структура опухоли: Morphological structure of the tumor:					
HPV-NOS	61,2	48,5	0,06	90,0	62,0
HPV-негативный HPV-negative	70,0	56,5		69,0	79,0
HPV-ассоциированный HPV-associated	37,0	19,0		50,0	50,0
Градация N: N grade:					
N0	72,3	62,0	0,00005	80,0	75,0
N1	45,4	33,0		58,0	62,0
N2	34,6	16,5		62,0	58,0
N3	24,9	12,0		31,0	28,0
Метастазирование: Metastasis:					
M0	60,6	46,5	0,02	70,0	40,0
M1	28,5	20,0		42,0	64,0
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion:					
нет present	68,0	56,0	0,000005	75,0	70,0
есть absent	24,5	45,7		41,0	35,0
Экстранодальное распространение метастаза: Extranodal extension of metastasis:					
с распространением with extension	31,7	15,0	0,005	38,0	28,0
без распространения without extension	41,6	33,0		84,0	85,0
Некроз первичной опухоли: Primary tumor necrosis:					
с некрозом with necrosis	39,8	21,0	0,00003	40,0	35,0
без некроза without necrosis	63,9	50,5		75,0	70,0

Окончание табл. 3
 End of table 3

Фактор прогноза Prognostic factor	Средняя продолжительность жизни, мес Mean life expectancy, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	<i>p</i>	3-летняя общая выживаемость, % 3-year overall survival, %	5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %
Объем операции: Surgical volume:					
циркумцизио circumcision	63,8	52,0	0,025	80,0	66,0
резекция полового члена resection of the penis	58,6	42,0		72,0	70,0
ампутация полового члена amputation of the penis	62,0	49,0		72,0	70,0
экстирпация полового члена extirpation of the penis	45,7	19,0		41,0	40,0
Край резекции: Resection margin:					
R0	60,98	47,0	0,005	70,0	65,0
R1	23,25	13,5		25,0	24,0
Лучевая терапия: Radiotherapy:					
без лучевой терапии without radiotherapy	50,7	39,0	0,38	65,0	60,0
неоадъювантная лучевая терапия neoadjuvant radiotherapy	70,9	57,0		75,0	71,0
адъювантная лучевая терапия adjuvant radiotherapy	69,5	83,5		72,0	64,0
Химиотерапия: Chemotherapy:					
без химиотерапии without chemotherapy	59,4	48,0	0,46	70,0	65,0
адъювантная химиотерапия adjuvant chemotherapy	60,0	44,5		65,0	60,0
Поражение подвздошных лимфатических узлов: Iliac lymph node involvement:					
нет absent	61,1	47,5	0,012	72,0	64,0
есть present	23,2	23,0		32,0	10,0

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения критерия, для которых $p < 0,05$. HPV – вирус папилломы человека; NOS – без дополнительного уточнения.

Note. Criterion values with $p < 0.05$ are shown in bold. HPV – human papillomavirus; NOS – not otherwise specified.

статистически значимо различалась выживаемость ($p = 0,025$). Отмечено уменьшение продолжительности жизни при увеличении объема операции, что связано с распространенностью первичной опухоли.

Обсуждение

В связи с низкой частотой встречаемости РПЧ и практически отсутствием рандомизированных

и стратифицированных исследований в данной области существует масса противоречий относительно прогностических факторов риска у больных этой категории и выбора объема лечения и дальнейшей тактики ведения данных пациентов [4, 6].

В последние годы наблюдался прогресс в органосохраняющих методах, таких как резекция полового члена, частичная ампутация или лучевая терапия

в целях сохранения органа. Большинство случаев РПЧ выявляются как небольшие и дистальные опухоли. По нашим данным, резекция полового члена (в случае инвазии в субэпителиальную соединительную ткань либо в губчатое тело) является вполне осуществимым первичным хирургическим методом с такими же онкологическими исходами, что и ампутация полового члена, однако качество жизни пациентов и их психологическое состояние при этом различны [5, 7]. Одно из самых больших ограничений органосохраняющих методов лечения — потенциальный риск как локального рецидива, так и прогрессирования заболевания. Так, 3-летняя ОВ пациентов, которым выполнена резекция полового члена, составила 72,0 %, медиана ОВ — 42,0 мес, что сопоставимо с 3-летней ОВ пациентов, которым выполнена ампутация полового члена, — 72,0 %, при медиане ОВ 49,0 мес. По данным Р. Li и соавт., медиана ОВ при органосохраняющих операциях составила 26,5 мес [8]. В работе Н.Ф. О'Кане и соавт. медиана ОВ пациентов после ампутации полового члена составила 28 мес [9].

В нашем исследовании не обнаружено статистически значимого влияния на выживаемость при использовании дистанционной лучевой терапии на первичную опухоль как в адъювантном, так и в неадъювантном режиме. Так, 3-летняя ОВ в группе адъювантной лучевой терапии составила 65,0 %. При этом, по данным Р. Khurud и соавт., применение дистанционной лучевой терапии в адъювантном режиме увеличивает выживаемость: 2-летняя ОВ составляла 70,8 % [10].

Одним из основных неблагоприятных прогностических факторов, оказывающих отрицательное влияние на показатели выживаемости у пациентов с РПЧ, является наличие метастазов в паховых ЛУ [1, 6, 11–16]. В нашей работе был выявлен фактор риска метастазов в паховых ЛУ — стадия выше T1. По нашим данным, среди пациентов со стадией T1a число больных с поражением ЛУ составило 3 (1,5 %), со стадией T1b — 3 (1,5 %), со стадией T2 — 17 (8,6 %), со стадией T3 — 30 (15,2 %). Паховые ЛУ являются не только первым местом распространения метастазов, но и решающим прогностическим фактором при РПЧ. Так, по данным О.В. Hakenberg и соавт., метастатическое поражение паховых ЛУ снижает 5-летнюю ОВ до 46,0 % [17]. Z. Li и соавт. проанализировали выживаемость пациентов по количеству пораженных ЛУ. Согласно действующей классификации, 5-летняя выживаемость больных РПЧ с pN1, pN2 и pN3 составила 85,8; 39,0 и 19,7 % соответственно [18]. По нашим данным, больные с метастазами в регионарных паховых ЛУ имеют статистически значимую более низкую 5-летнюю ОВ. У больных РПЧ с pN1, pN2 и pN3 5-летняя ОВ составила 62,0; 58,0 и 28,8 % соответственно ($p = 0,0005$).

Полученные нами результаты не оставляют сомнений, что отсутствие некроза, лимфоваскулярной инва-

зии и отрицательный хирургический край в первичной опухоли являются благоприятными статистически значимыми прогностическими факторами, влияющими на выживаемость пациентов. По нашим данным, лимфоваскулярная инвазия существенно снижает медиану ОВ и 5-летнюю ОВ в 2 раза. Медиана ОВ пациентов с лимфоваскулярной инвазией составила 35,0 мес, 5-летняя ОВ — 70,0 %, без лимфоваскулярной инвазии — 70,0 мес, 5-летняя ОВ — 35,0 %. Наши результаты не имели существенных отличий от данных зарубежных коллег [7, 16, 19]. Так, в работе N. Pinkheaw и соавт. медиана ОВ пациентов с лимфоваскулярной инвазией составила 16,4 мес, а 5-летняя ОВ — 35,4 % [20].

Также обращает на себя внимание влияние патоморфологической дифференцировки первичной опухоли. Применяемая до 2016 г. классификация первичной опухоли включала плоскоклеточную ороговевающую и плоскоклеточную неороговевающую морфологические формы РПЧ. С 2016 г. онкоурологическим сообществом стала использоваться международная морфологическая классификация опухолей полового члена (классификация Всемирной организации здравоохранения 2016 г.). По данным исследований, морфологический подтип первичной опухоли является одним из важных предикторов выживаемости пациентов с РПЧ. Как показал анализ ретроспективного обзора J. Chipollini и соавт., который насчитывал 1224 пациента, HPV-статус не был предиктором ОВ ($p = 0,13$). Независимыми предикторами местно-агрессивного заболевания были только дифференцировка опухоли, лимфоваскулярная инвазия и оценка эффективности лечения [21]. Наши наблюдения также не выявили статистически значимой разницы в показателях ОВ пациентов с HPV-негативным и HPV-ассоциированным РПЧ ($\log\text{-rank } p = 0,06$), при этом медиана ОВ пациентов с HPV-негативным РПЧ в 3 раза выше, чем пациентов с HPV-ассоциированным РПЧ, — 56,5 и 19,0 мес соответственно.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании, базирующемся на ретроспективном анализе данных 197 больных РПЧ, с использованием $\log\text{-rank}$ -теста и многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены основные клинические и патоморфологические факторы, способные предопределять неблагоприятный прогноз, а также оказывающие статистически значимое влияние на показатели выживаемости. К ним относятся более высокая клиническая стадия (III, IV), более высокая категория T (T2 и T3), положительный хирургический край резекции (R1), степень дифференцировки опухоли (G2 и G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и некроз первичной опухоли, поражение паховых и подвздошных ЛУ, экстранодальное распространение метастаза в паховых ЛУ ($p < 0,05$).

Также при использовании *log-rank*-теста к неблагоприятным факторам, оказывающим статистически значимое влияние на выживаемость ($p < 0,05$), относятся наличие отдаленных метастатических очагов, тогда как при использовании многофакторного регрессионного анализа Кокса данный фактор прогноза не имел статистической значимости для показателей

выживаемости. Остальные исследуемые факторы – морфологическая структура опухоли ($p = 0,73$), проведение лучевой терапии на первичную опухоль ($p = 0,38$), проведение химиотерапии ($p = 0,46$) – не имели статистической значимости, хотя показатели выживаемости в стратифицированных группах больных были различны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак полового члена, 2020–2021–2022 (31.01.2023). Утверждены Минздравом РФ. Clinical guidelines. Penile cancer, 2020–2021–2022 (31.01.2023). Approved by the Ministry of Health of Russia. (In Russ.).
2. 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: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Волкова М.И. Рак полового члена. Злокачественные опухоли 2015;4(специальный выпуск 2):91–4. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-91-94 Volkova M.I. Penile cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2015;4(special issue 2):91–4. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-91-94.
4. Халафьян Э.А., Волкова М.И., Гурарий Л.Л. и др. Факторы прогноза при раке полового члена. Онкоурология 2005;1(3):55–60. Доступно по: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-3-55-60> Khalafyan E.A., Volkova M.I., Gurariy L.L. et al. Factors of prognosis in cancer of the penis. Onkourologiya = Cancer Urology 2005;1(3):55–60. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-3-55-60>
5. Куранов Ю.Ю., Сакало В.С., Мрачковский В.В. и др. Факторы прогноза у больных раком полового члена и их значение при выборе тактики лечения. Онкология 2010;12(1). Kuranov Yu.Yu., Sakalo V.S., Mrachkovskiy V.V. et al. Prognostic factors in patients with penile cancer and their role in choosing the treatment tactics. Onkologiya = Oncology 2010;12(1). (In Russ.).
6. Li Z.S., Ornellas A.A., Schwentner C. et al. A modified clinicopathological tumor staging system for survival prediction of patients with penile cancer. Cancer Commun (Lond) 2018;38:68. DOI: 10.1186/s40880-018-0340-x
7. Thomas W.F., Philippe E.S., Neeraj A. Penile Cancer, Version 1. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022.
8. Li P., Song N., Yin C. et al. Glans-preserving surgery for superficial penile cancer. J Androl 2012;33(3). DOI: 10.2164/jandrol.111.013896
9. O’Kane H.F., Pahuja A., Ho K.J. et al. Outcome of glansectomy and skin grafting in the management of penile cancer. Adv Urol 2011;2011:240824. DOI: 10.1155/2011/240824
10. Khurud P., Gupta A., Krishnatry R. et al. Optimizing target volume for adjuvant radiation therapy in penile cancer. Pract Radiat Oncol 2023;13(3):e270–7. DOI: 10.1016/j.prro.2022.11.001
11. Ravi P., Pagliaro L.C. Multimodal therapy in the management of advanced penile cancer. Urol Clin North Am 2016;43:469–79. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.06.008
12. Chahoud J., Kohli M., Spiess P.E. Management of advanced penile cancer. Mayo Clin Proc 2021;96:720–32. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.031
13. Pecoraro A., Elst L., Roussel E. et al. Impact of the standardization of penile cancer care on the quality of care, outcomes, and academic-driven centralization in a single eUROGEN referral center. Eur Urol Focus 2023;S2405–4569(23)00175-X. DOI: 10.1016/j.euf.2023.07.003
14. Kamel M.H., Khalil M.I., Davis R. et al. Management of the clinically negative (cN0) groin penile cancer patient: a review. Urology 2019;131:5–13. DOI: 10.1016/j.urology.2019.05.005
15. Zhang W., Gao P., Gao J. et al. A clinical nomogram for predicting lymph node metastasis in penile cancer: a SEER-based study. Front Oncol 2021;11:640036. DOI: 10.3389/fonc.2021.640036
16. Ficarra V., Akduman B., Bouchot O. et al. Prognostic factors in penile cancer. Urology 2010;76(2):S66–73. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.008
17. Hakenberg O.W., Dräger D.L., Erbersdobler A. et al. The Diagnosis and treatment of penile cancer. Dtsch Arztebl Int 2018;115(39):646–52. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0646
18. Li Z., Guo S., Wu Z. Proposal for reclassification of N staging system in penile cancer patients, based on number of positive lymph nodes. Cancer Sci 2018;109(3):764–70. DOI: 10.1111/cas.13484
19. Zekan D.S., Dahman A., Hajiran A.J. et al. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. Int Braz J Urol 2021;47(5):943–56. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0959
20. Pinkheaw N., Sathitruangsak C., Tanthanuch M., Bejrananda T. Real world data of recurrent and survival rates of penile cancer patients in Songklanagarind hospital: tumor stage as a predictor for disease-free survival. Int J Urol 2024;31(2):144–53. DOI: 10.1111/iju.15326
21. Chipollini J., Pollock G., Hsu C.H. et al. National trends and survival outcomes of penile squamous cell carcinoma based on human papillomavirus status. Cancer Med 2021;10(21):7466–74. DOI: 10.1002/cam4.4258

Вклад авторов

В.И. Широкоград: сбор материала, разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
С.В. Кострицкий: сбор материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Д.В. Семенов: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
Д.Д. Якубова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.I. Shirokorad: accumulation of materials, developing the research design, article editing;
S.V. Kostritskiy: accumulation of materials, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
D.V. Semenov: analysis of the obtained data, article editing;
D.D. Yakybova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Д.Д. Якубова / D.D. Yakubova: <https://orcid.org/0000-0002-6783-9519>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 25.12.2023. Принята к публикации: 30.09.2024. Опубликовано онлайн: 21.11.2024.

Article submitted: 25.12.2023. Accepted for publication: 30.09.2024. Published online: 21.11.2024.

Клинический случай мантийноклеточной лимфомы предстательной железы

Р.Н. Трушкин¹, Е.А. Барях¹⁻³, П.Е. Медведев¹, Ю.А. Лагойская¹, Е.А. Семенова¹, Д.В. Фетцер¹, А.А. Чумиков¹, Т.К. Исаев¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/3, стр. 1

Контакты: Павел Евгеньевич Медведев pah95@mail.ru

В статье представлен клинический случай мантийноклеточной лимфомы предстательной железы у мужчины 75 лет, который был экстренно госпитализирован в урологическое отделение Городской клинической больницы № 52 с клинической картиной макрогематурии по цистостоме. У пациента выявлена простатомегалия (объем предстательной железы 992 см³), уровень простатического специфического антигена – 2,2 нг/мл. Данные иммуногистохимического исследования ткани предстательной железы после аденомэктомии свидетельствуют о поражении предстательной железы при лимфоме из клеток мантийной зоны.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантийной зоны, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, предстательная железа, редкая опухоль предстательной железы, простатический специфический антиген

Для цитирования: Трушкин Р.Н., Барях Е.А., Медведев П.Е. и др. Клинический случай мантийноклеточной лимфомы предстательной железы. Онкоурология 2024;20(3):130–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-130-135>

Clinical case of mantle cell lymphoma of the prostate

R.N. Trushkin¹, E.A. Baryakh¹⁻³, P.E. Medvedev¹, Yu.A. Lagoykaya¹, E.A. Semenova¹, D.V. Fettser¹, A.A. Chumikov¹, T.K. Isaev¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/3 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Pavel Evgen'evich Medvedev pah95@mail.ru

The article presents a clinical case of mantle cell lymphoma of the prostate in a 75-year-old man who was hospitalized in the Emergency Urological Department of the City Clinical Hospital No. 52 with gross hematuria through cystostomy tube. During examination the patient was found to have prostatomegaly (prostate volume 992 cm³), prostate-specific antigen level was 2.2 ng/mL. Immunohistochemical examination of prostate tissue after adenectomy indicates prostate damage due to mantle cell lymphoma.

Keywords: mantle cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, prostate, rare prostate tumors, prostate specific antigen

For citation: Trushkin R.N., Baryakh E.A., Medvedev P.E. et al. Clinical case of mantle cell lymphoma of the prostate. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(3):130–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-130-135>

Введение

Мантйноклеточная лимфома (МКЛ) относится к зрелоклеточным В-клеточным лимфомам из мелких и средних лимфоидных клеток и составляет 3–10 % всех случаев неходжкинских лимфом. Медиана возраста пациентов составляет 60–65 лет. Болеют преимущественно пожилые мужчины в соотношении 2:1. В 95 % случаев МКЛ выявляется транслокация с участием гена *CCND1* [1, 2].

Мантйноклеточная лимфома является гетерогенным заболеванием с полиморфной клинической картиной. В 80–90 % случаев встречается классическая МКЛ, происходящая из наивных В-клеток прегерминального этапа дифференцировки, для которой характерно отсутствие мутации генов *IGHV* и *SOX11*+. Клиническая картина, как правило, характеризуется агрессивным течением, нодальным и экстранодальным поражениями [2, 4].

Стадирование МКЛ осуществляется в соответствии с модифицированной классификацией Ann Arbor [5]. Для стратификации МКЛ на прогностические группы используют международный прогностический индекс (MIPI) [6].

Диагноз МКЛ устанавливают в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения на основании данных гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований опухолевой ткани (лимфатического узла или экстранодального органа). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой позволяет определить распространенность опухолевого процесса. Трепанобиопсия и люмбальная пункция с цитологическим и иммунофенотипическим исследованиями ликвора позволяют определить вовлечение в опухолевый процесс костного мозга и центральной нервной системы соответственно [7].

Первичные неходжкинские лимфомы предстательной железы составляют 0,09 % всех неоплазий предстательной железы и 0,1 % всех неходжкинских лимфом. Первичные лимфомы из клеток мантйной зоны предстательной железы встречаются еще реже. В литературе зафиксировано всего 7 подобных случаев. Клиническая картина в дебюте заболевания имеет классические симптомы со стороны нижних мочевых путей (наполнения, опорожнения) как при доброкачественной гиперплазии предстательной железы или раке предстательной железы. Поэтому из-за редкой встречаемости трудно отличить лимфому предстательной железы от других этиологий [8].

Поскольку лимфома предстательной железы встречается довольно редко, варианты лечения не оптимизированы. Терапия МКЛ различается в зависимости от возраста, соматического статуса пациента, индекса коморбидности, клинического варианта (классический

или индолентный) и мутации/делеции гена *TP53*. Для молодых больных терапией выбора являются интенсивные протоколы: альтернирующие курсы R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон)/R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, преднизолон) и др. [9]. Для пациентов старшей возрастной группы используют протоколы R-BAC (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин), R-СНОР и др. [10].

Прогноз пациентов неблагоприятный независимо от возраста, гистологического типа, лечения или клинической стадии заболевания на момент обращения [11].

Представляем уникальный клинический случай МКЛ предстательной железы.

Клинический случай

Пациент К., 75 лет, 13.06.2023 поступил в Городскую клиническую больницу № 52 в связи с макрогематурией по цистостоме (установлена в стороннем лечебно-профилактическом учреждении месяц назад в связи с острой задержкой мочи). У уролога пациент не наблюдался. По данным обследования объем предстательной железы составил 992 см³. Уровень простатического специфического антигена — 2,2 нг/мл.

На фоне проводимой гемостатической терапии купировать эпизод гематурии не удалось (уровень гемоглобина от 13.06.2023 — 102 г/л, от 14.06.2023 — 87 г/л). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки патологии не обнаружено. Гемограмма, коагулограмма, биохимические параметры крови без значимых отклонений от референсных значений.

Пациенту 15.06.2023 выполнена МСКТ с внутривенным контрастированием органов брюшной полости и малого таза с пережатием цистостомического дренажа: отмечена простатомегалия (объем предстательной железы ~1000 см³), данных о наличии образований мочевых путей не получено, участков экстравазации нет, выявлено расширение вен малого таза. Вероятнее всего, источником макрогематурии послужили варикозно-расширенные вены аденомы предстательной железы, в связи с чем 15.06.2023 по экстренным показаниям выполнена суперселективная эмболизация артерий предстательной железы (рис. 1), гематурия стойко купирована. По свищевому ходу выполнена антеградная фиброцистoureтроскопия, емкость мочевого пузыря ~200 мл, отмечены трабекулярность слизистой оболочки, вздутие в просвет мочевого пузыря боковых долей аденомы и средней доли, вдающейся в мочевой пузырь сзади, образований мочевого пузыря, уретры не отмечено. Пациенту рекомендовано плановое оперативное лечение, в удовлетворительном состоянии выписан из стационара.

Пациент 04.09.2023 поступил в урологическое отделение для выполнения аденомэктомии. При предоперационном обследовании (МСКТ с внутривенным контра-

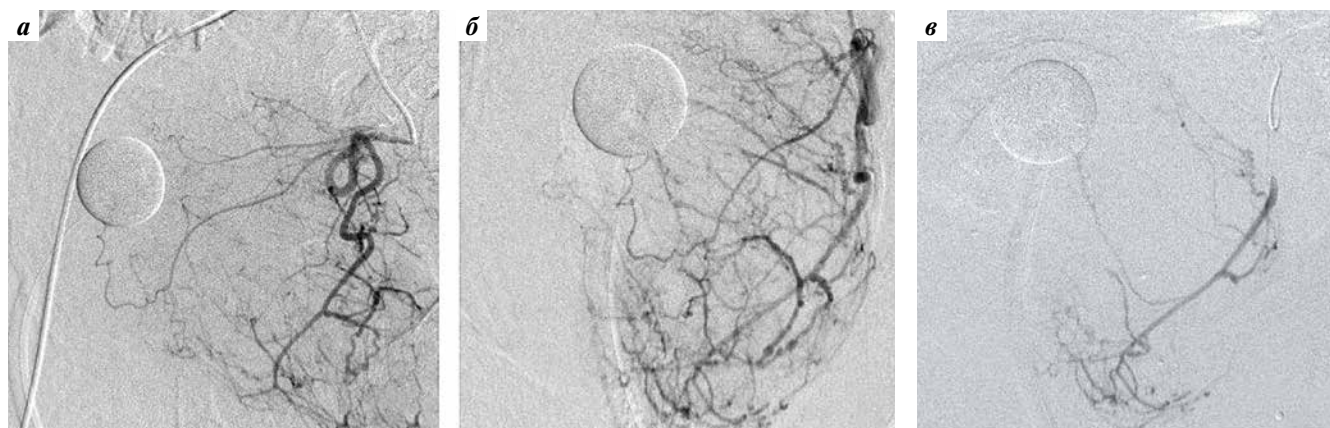


Рис. 1. Суперселективная эндоваскулярная эмболизация артерий предстательной железы микросферами: а — ангиография простатических артерий (простатические артерии справа атеросклеротически окклюзированы); б — эмболизация простатических артерий слева микросферами Embospere 500–700 мкм; в — на контрольной ангиографии экстравазации нет, отмечается окклюзия дистальных ветвей, эффект «стоп-контраст» в проксимальных сегментах простатических артерий слева

Fig. 1. Superselective endovascular embolization of the prostatic arteries with microspheres: a — angiography of the prostatic arteries (prostatic arteries on the right are occluded by atherosclerosis); б — embolization of the prostatic arteries on the left with 500–700 µm Embospere microspheres; в — no extravasation on control angiography, occlusion of the distal branches, stop-contrast effect in the proximal segments of the prostatic arteries on the left

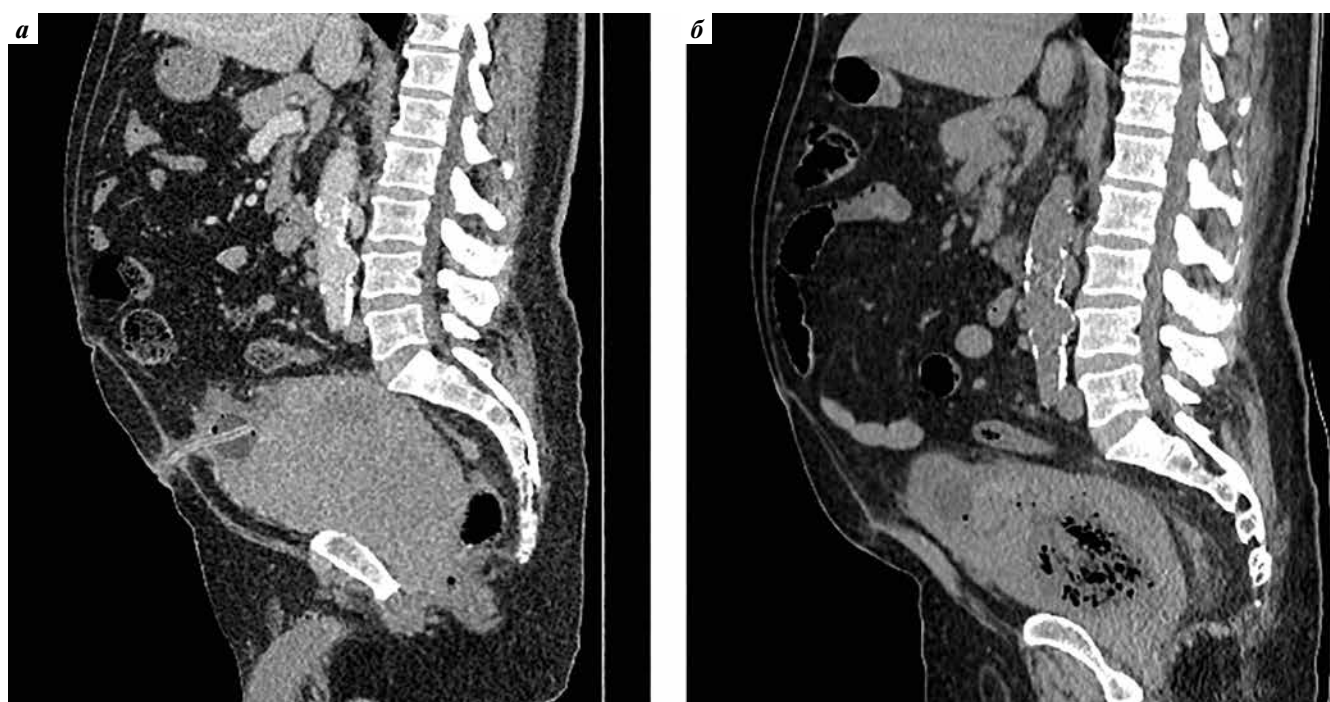


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов мочеполовой системы с внутривенным контрастированием (сагиттальная плоскость): а — от 14.06.2023, до эмболизации объем предстательной железы ~1000 см³; б — от 01.08.2023, после эмболизации объем предстательной железы ~750 см³

Fig. 2. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the urogenital system (sagittal plane): а — from 14.06.2023, prior to embolization prostate volume ~1000 cm³; б — from 01.08.2023, after embolization prostate volume ~750 cm³

тированием органов брюшной полости и малого таза с пережатием цистостомического дренажа) выявлено уменьшение объема предстательной железы до 750 см³, однако в толще левой доли железы большое количество пузырьков газа (зона асептического некроза после эндоваскулярного вмешательства) (рис. 2). Под ультразву-

ковой/рентгеновской навигацией выполнена пункция подозрительного на абсцесс образования, гнойного отделяемого не получено. Бактериологический посев крови стерильный. В бактериологическом посеве мочи по цистостоме (после замены дренажа) — *Escherichia coli* 10⁷ КОЕ/г/С: цефалоспорины, макролиды, карбапенемы.

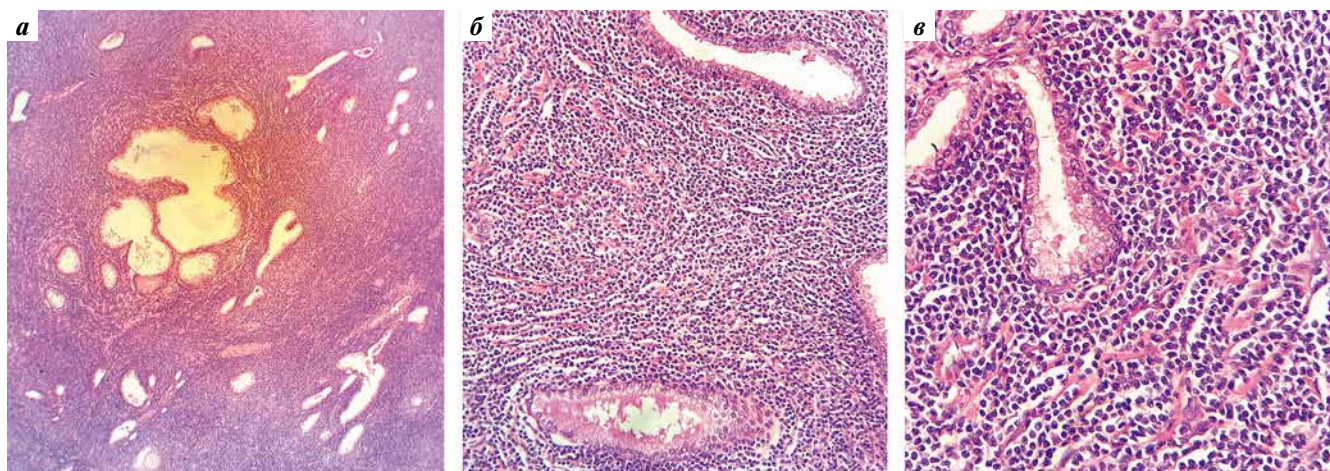


Рис. 3. Гистологическое исследование микропрепаратов: во всех фрагментах основная часть ткани представлена разрастаниями плотно лежащих мелких лимфоидных клеток с неправильной формы ядрами без четко различимых ядрышек и с очень узким ободком бледной цитоплазмы, опухоль с низкой митотической активностью. На этом фоне видны гиперплазированные дольки и протоки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$ (а), $\times 200$ (б), $\times 400$ (в))

Fig. 3. Histological examination of microslides: in all fragments, the main part of the tissue consists of outgrowths of tightly packed small lymphoid cells with irregularly shaped nuclei and without clearly distinguishable nucleoli and with a very narrow border of pale cytoplasm, tumor with very low mitotic activity. Hyperplastic lobes and ducts are visible (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$ (a), $\times 200$ (б), $\times 400$ (в))

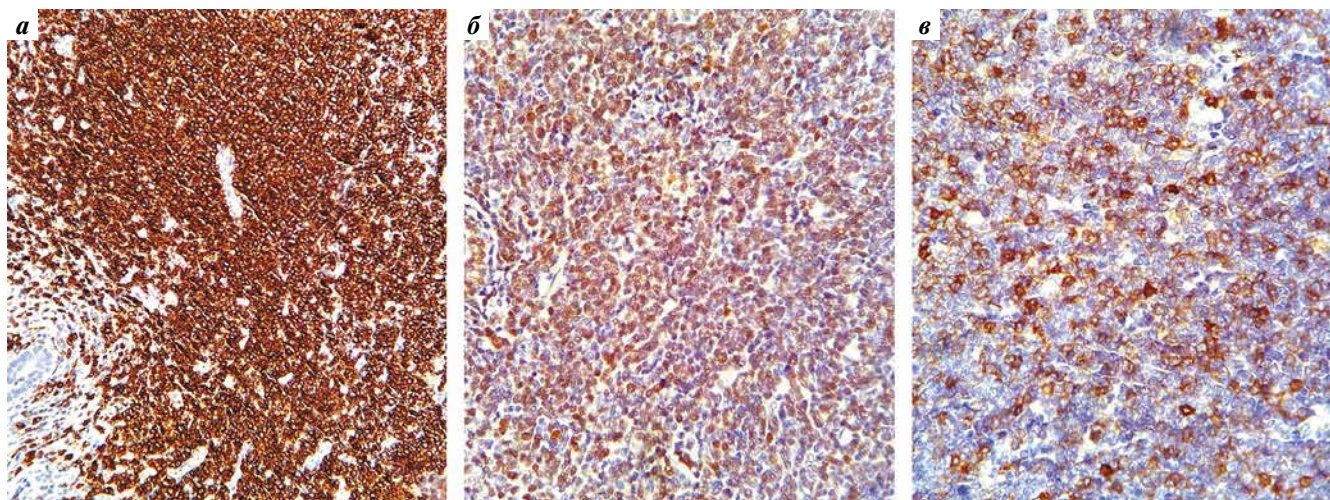


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с антителами (окраска гематоксилином и эозином): а – CD20 ($\times 200$); б – CyclinD1 ($\times 200$); в – CD5 ($\times 400$). В подавляющем большинстве лимфоидных клеток отмечается положительная реакция с CD20, также в большинстве клеток – положительная реакция с CyclinD1. В малом количестве поодиночке и группками рассеяны CD3-положительные Т-лимфоциты, CD5-положительных клеток намного больше

Fig. 4. Immunohistochemical examination with antibodies (hematoxylin and eosin staining): а – CD20 ($\times 200$); б – CyclinD1 ($\times 200$); в – CD5 ($\times 400$). In the large majority of lymphoid cells positive reaction with CD20 is observed, in the majority of lymphoid cells – positive reaction with CyclinD1. CD3-positive T cells are rare and are distributed in small groups or individually, CD5-positive cells are much more prevalent

Гемограмма, коагулограмма, биохимические параметры крови без значимых отклонений от референсных значений. Нормотермия.

Пациенту 06.09.2023 выполнена чреспузырная аденомэктомия с вазорезекцией. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент активизирован, на 5-е сутки выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения урологом с функциониру-

ющим цистостомическим дренажем. Рекомендовано дробное пережатие дренажа для оценки качества мочеиспускания.

В дальнейшем проведено гистологическое исследование макропрепарата: во всех фрагментах основная часть ткани представлена разрастаниями плотно лежащих мелких лимфоидных клеток с неправильной формы ядрами без четко различимых ядрышек и с очень узким ободком бледной

цитоплазмы, митозов почти нет. Имеются очаги некроза с признаками организации в виде пролиферации капилляров и фибробластов по краю с гистиоцитарной инфильтрацией. На фоне разрастаний видны гиперплазированные дольки и протоки, в некоторых — конкременты (рис. 3).

Для определения гистогенеза опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами CD20, CD3, CD5, BCL6, CD10, CD21, CyclinD1. В подавляющем большинстве лимфоидных клеток отмечалась положительная реакция с CD20, также в большинстве клеток — положительная реакция с CyclinD1. В малом количестве поодиночке и группками рассеяны CD3-положительные Т-лимфоциты, CD5-положительных клеток намного больше. Окраска CD21 выявила несколько крохотных остаточных фолликулов с сетью дендритных клеток, расположенных рядом друг с другом, в их центрах выявляются отдельные BCL6-положительные клетки. Все лимфоидные клетки CD10-отрицательны (при положительном внутреннем контроле) (рис. 4).

Данные иммуногистохимического исследования свидетельствуют о поражении предстательной железы при лимфоме из клеток мантийной зоны.

Таким образом, у пациента отсутствовали данные о наличии рака предстательной железы, а простатомегалия — единственное проявление лимфопролиферативного заболевания. Пациенту было рекомендовано дообследование у онкогематолога по месту жительства, однако через 1,5 мес пациент скоропостижно скончался от острой коронарной патологии.

Обсуждение

Первый описанный в медицинской литературе клинический случай лимфомы предстательной железы датируется 1877 г. (Coupland S. Lymphoma of the prostate. *Bans Path Soc* London 1877;28:179). На сегодняшний день зафиксировано около 200 случаев лимфом предстательной железы различной этиологии [12].

Ранее в источниках литературы оспаривалось существование первичной лимфомы предстательной железы из-за скудности лимфоидной ткани в железе. Однако из-за рудиментарных лимфоидных узелков и экстрамедуллярного кроветворения в предстательной железе гистологически было подтверждено наличие первичной лимфомы предстательной железы [13].

Первичную лимфому предстательной железы определяют по критериям Bostwick и Mann (1998), которые включают: 1) симптомы со стороны нижних мочевых

путей, связанные с инфравезикальной обструкцией; 2) предстательную железу как преобладающее место поражения; 3) отсутствие поражения печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга в течение 1 мес после постановки диагноза. В ретроспективном обзоре продемонстрировано, что первичная лимфома встречается реже, чем вторичная МКЛ предстательной железы (35 % против 65 % соответственно) [14].

Анализ анамнеза представленного нами клинического случая позволяет судить об уникальном наблюдении пациента с первичной лимфомой предстательной железы. Из анамнеза жизни известен факт, что пациент являлся ликвидатором аварии на Чернобыльской атомной электростанции 26.04.1986. Вероятно, дальнейшее обследование пациента с учетом анамнеза и проведением магнитно-резонансной томографии, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, трепанобиопсии позволило бы определить этиологию и распространенность опухолевого процесса. Однако с учетом выраженного геморрагического синдрома и классической картины инфравезикальной обструкции при отсутствии данных об онкологическом процессе (рак предстательной железы, лимфопролиферативное заболевание) была избрана агрессивная хирургическая тактика лечения в объеме чреспузырной аденомэктомии с вазорезекцией, несущая диапевтические (лечебно-диагностические) цели — предотвращение дальнейшей анемизации больного, гистологическая верификация образования, улучшение качества жизни в виде восстановления самостоятельного мочеиспускания.

Заключение

Мантийноклеточная лимфома предстательной железы представляет собой клинический комплекс симптомов со стороны нижних мочевых путей, связанных с инфравезикальной обструкцией, который встречается крайне редко. Поэтому его диагностика при первичном обращении может быть затруднена из-за наличия сходных симптомов при других обструктивных заболеваниях мочеполовой системы. Мы описали уникальный случай МКЛ с поражением предстательной железы. Диагноз лимфомы вероятнее должен быть заподозрен в первую очередь у пациентов с простатомегалией, но нормальным уровнем простатического специфического антигена, при этом окончательный диагноз подтверждается при биопсии предстательной железы при отсутствии ургентной ситуации, как в описанном нами случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66(6):443–59. DOI: 10.3322/caac.21357
2. Armitage J.O., Longo D.L. Mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(26):2495–506. DOI: 10.1056/NEJMra2202672
3. Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R. et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140(11):1229–53. DOI: 10.1182/blood.2022015851
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organisation Classification of hematolymphoid tumors: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
5. Olweny C.L. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1598.
6. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111(2):558–6. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331
7. Воробьев В.И., Тумян Г.С. Лимфома из клеток мантии. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфоидных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2020. Vorobyev V.I., Tumyan G.S. Mantle cell lymphoma. Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2020. (In Russ.).
8. Doshi K., Chandran A., Li Y. et al. Mantle zone lymphoma with prostate gland enlargement: a case report. *Cureus* 2022;14(11):e32045. DOI: 10.7759/cureus.32045
9. Dreyling M.M., Doorduijn J.K., Gine E. et al. Efficacy and safety of ibrutinib combined with standard first-line treatment or as substitute for autologous stem cell transplantation in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized triangle trial by the European MCL Network. *Blood* 2022;140(Suppl 1):1–3.
10. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
11. Belkacemi Y., Sio T.T., Colson-Durand L. et al. Primary extranodal lymphoma of the glands. Literature review and options for best practice in 2019. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;135:8–19. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.005
12. Milburn P.A., Cable C.T., Trevathan S., El Tayeb M.M. Mantle cell lymphoma of the prostate gland treated with holmium laser enucleation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017;30(3):338–9. DOI: 10.1080/08998280.2017.11929640
13. Karademir B., Kisa E., Özbilen M.H. et al. Unexpected hematologic malignancies after prostatectomy: case report and literature review. *Urologia* 2021;88(4):382–5. DOI: 10.1177/0391560321993596
14. Kumar P., Rahman K., Hussein N. et al. Primary prostatic non-Hodgkin's lymphoma presenting with features of prostatism. *J Cancer Res Ther* 2019;15:178–9. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_886_16

Вклад авторов

Р.Н. Трушкин, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования;
П.Е. Медведев: анализ литературы, написание и редактирование статьи;
Ю.А. Лагойская, Е.А. Семенова: сбор и обработка материала;
Д.В. Фетцер: сбор материала, обработка данных;
А.А. Чумиков: обработка графических данных, критический анализ статьи;
Т.К. Исаев: критический анализ данных.

Authors' contributions

R.N. Trushkin, E.A. Baryakh: developing the research concept and design;
P.E. Medvedev: literature analysis, article writing and editing;
Yu.A. Lagoyskaya, E.A. Semenova: material collection and processing;
D.V. Fettser: material collection, data processing;
A.A. Chumikov: graphic data processing, critical analysis of the article;
T.K. Isaev: critical data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Н. Трушкин / R.N. Trushkin: <https://orcid.org/0000-0002-3108-0539>
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
П.Е. Медведев / P.E. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0003-4250-0815>
Ю.А. Лагойская / Yu.A. Lagoyskaya: <https://orcid.org/0009-0007-0012-5451>
Е.А. Семенова / E.A. Semenova: <https://orcid.org/0009-0000-5973-9326>
Д.В. Фетцер / D.V. Fettser: <https://orcid.org/0000-0002-4143-8899>
А.А. Чумиков / A.A. Chumikov: <https://orcid.org/0009-0001-2763-464X>
Т.К. Исаев / T.K. Isaev: <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>

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: 16.03.2024. **Принята к публикации:** 17.09.2024. **Опубликована онлайн:** 21.11.2024.

Article submitted: 16.03.2024. **Accepted for publication:** 17.09.2024. **Published online:** 21.11.2024.

Двусторонний уротелиальный рак лоханок почек

Г.В. Гиливанова¹, Е.А. Киприянов^{1,2}, П.А. Карнаух², К.Ю. Ивахно¹, А.А. Перетрухин¹, М.А. Золотых¹,
М.Т. Бейджанов¹, Д.М. Ростовцев^{1,2}

¹ГАЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454000 Челябинск, ул. Блюхера, 42;
²кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Галина Владимировна Гиливанова galina.gpp@gmail.com

Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (или молочной железы), легкого и колоректального рака. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей встречается довольно редко и составляет 5–10 % всех случаев уротелиального рака. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. В статье представлен клинический случай пациента 69 лет с диагнозом уротелиального рака лоханки левой почки, pT2N0M1, IV стадия, с метастазом в мочевой пузырь, лоханку правой почки. Пациенту 08.06.2023 выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря, устья левого мочеточника, нефруретерэктомия слева, забрюшинная лимфаденэктомия. С июля по октябрь 2023 г. – 6 циклов химиотерапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день. С ноября 2023 г. пациент получал поддерживающую терапию авелумабом.

Ключевые слова: уротелиальный рак, верхние мочевыводящие пути, нефруретерэктомия с резекцией устья мочеточника, редкая опухоль, адъювантная химиотерапия, авелумаб

Для цитирования: Гиливанова Г.В., Киприянов Е.А., Карнаух П.А. и др. Двусторонний уротелиальный рак лоханок почек. Онкоурология 2024;20(3):136–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-136-141>

Bilateral urothelial carcinoma of the renal pelvis

G.V. Gilivanova¹, E.A. Kipriyanov^{1,2}, P.A. Karnaukh², K.Yu. Ivakhno¹, A.A. Peretruxhin¹, M.A. Zolotykh¹, M.T. Beydzhonov¹,
D.M. Rostovtsev^{1,2}

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., Chelyabinsk 454000, Russia;

²Department of Oncology, Radiodiagnostics and Radiotherapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454141, Russia

Contacts: Galina Vladimirovna Gilivanova galina.gpp@gmail.com

Urothelial carcinoma is the 4th most prevalent malignant tumor after prostate (or breast), lung and colorectal cancers. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract is quite rare and accounts for 5–10 % of all cases of this type of cancer. Tumors of the renal pelvis are 2 times more common than tumors of the ureter. A clinical case of a 69-year-old patient diagnosed with urothelial carcinoma of the left renal pelvis T2N0M1, stage IV and metastases into the bladder, right renal pelvis is presented. On 08.06.2023, the patient underwent transurethral resection of the bladder tumor, ureteric orifice, nephroureterectomy on the left, retroperitoneal lymphadenectomy. Between 07.2023 and 10.2023, the patient received 6 cycles of chemotherapy according to the following scheme: gemcitabine 1000 mg/m² intravenously on the 1st and 8th days + carboplatin AUC 5 intravenously on the 1st day. Since 11.2023, the patient in receiving maintenance therapy with avelumab.

Keywords: urothelial carcinoma, upper urinary tract, nephroureterectomy with ureteral orifice resection, rare tumor, adjuvant chemotherapy, avelumab

For citation: Gilivanova G.V., Kipriyanov E.A., Karnaukh P.A. et al. Bilateral urothelial carcinoma of the renal pelvis. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(3):136–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-136-141>

Введение

Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (или молочной железы), легкого и колоректального рака [1]. Данный вид опухоли может возникать как в нижних (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник) мочевыводящих путях [1]. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается довольно редко и составляет 5–10 % всех случаев уротелиального рака. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника [1].

По своей природе УРВМП представляет собой более агрессивный вид опухоли. Так, 60 % случаев УРВМП на момент установления диагноза представлены инвазивными формами, у 7 % пациентов имеются метастазы [1, 2]. Двустороннее поражение наблюдается относительно редко — приблизительно в 2 % случаев [1]. В 17 % случаев одновременно присутствует рак мочевого пузыря [2]. Рецидив заболевания в мочевом пузыре встречается у 22–74 % пациентов, страдающих раком верхних мочевыводящих путей [2, 3]. Пик заболеваемости приходится на возраст 70–90 лет, при этом УРВМП у мужчин встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [2].

Согласно клиническим рекомендациям, «золотым стандартом» лечения УРВМП является хирургический вариант [1, 2]. Основные критерии выбора объема операции (органосохраняющая или органосохраняющая) — локализация, глубина инвазии, злокачественный потенциал (grade), а также размер и количество опухолей [1, 4]. Органосохраняющее хирургическое лечение (эндоскопическая или перкутанная электрорезекция собирательной системы почки или электрокоагуляция опухоли собирательной системы почки) может быть рассмотрено у следующей категории пациентов:

- с солитарными опухолями <1,5 см, имеющими строение папиллярного уротелиального рака low grade и соответствующими категории cTa–T1 собирательной системы почки;
- с двусторонними опухолями лоханки, опухолями собирательной системы единственной почки или единственной функционирующей почки, тяжелой хронической болезнью почек, наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей (прежде всего с синдромом Линча) [1, 5–7]. Радикальную нефруретерэктомию с резекцией устья мочеточника рекомендуется выполнять:
- при опухолях верхней и средней трети мочеточника cT>T1 и/или high grade;
- отсутствии технической возможности выполнения органосохраняющих операций [1, 5–7].

Также рекомендуется выполнять удаление забрюшинных лимфатических узлов во время нефруретер-

эктомии с резекцией устья мочеточника больным раком мочеточника cT2–T4 и/или high grade [1].

Пациентам после радикального хирургического лечения УРВМП pT3–T4 и/или pN+ рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии или иммунотерапии [1, 5, 8].

Представляем клинический случай пациента с двусторонним УРВМП.

Клинический случай

Пациент Б., 69 лет, в феврале 2023 г. в связи с впервые возникшим эпизодом макрогематурии находился в урологическом отделении по месту жительства. Данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек (от 01.02.2023): структура левой почки изменена за счет анэхогенного образования в нижнем полюсе размерами 65 × 55 мм, в проекции чашек также визуализируются гипэхогенные образования размерами 23 мм, паренхима почки слева 6 мм. В правой почке патологические образования не определяются. Данные УЗИ мочевого пузыря (от 01.02.2023): мочевой пузырь наполнен адекватно, правильной формы, содержимое неоднородно, слоистое, визуализируется гиперэхогенное включение размерами 30 × 30 мм, стенка толщиной 4–6 мм, внутренний контур четкий, ровный. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства (от 15.02.2023): в чашечно-лоханочной системе левой почки с распространением в паренхиму почки определяется двухузловое объемное образование неправильной формы с неровным нечетким контуром неоднородной кистозно-солидной структуры, общими размерами 87 × 52 мм, протяженностью 78 мм, накапливающее контрастное вещество солидным компонентом. Данное образование деформирует наружный контур почки, интимно прилежит к большой поясничной мышце (без признаков инвазии), вовлекает в процесс пиелoureтральный сегмент левого мочеточника. Контрастирование левого мочеточника отсутствует. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. На фоне проводимой консервативной терапии гематурия купирована, пациент выписан и направлен на консультацию в Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОиЯМ).

Пациент 22.03.2023 впервые обратился на прием онкоуролога поликлиники ЧОКЦОиЯМ. Рекомендовано выполнить динамическую нефросцинтиграфию, уретеропиелоскопию с биопсией.

Результаты динамической нефросцинтиграфии (от 10.04.2023): относительная функция правой почки 86,2 %, левой почки 13,8 % (норма 47–53 %); скорость клубочковой фильтрации: общая — 53,5 мл/мин (расчетная нормализованная нижняя граница нормы для данного пациента — 73,0 мл/мин), правой почки — 46,1 мл/мин, левой почки — 7,4 мл/мин.

Пациенту 27.04.2023 выполнена двусторонняя уретеропиелоскопия, биопсия опухолей лоханки правой и левой почек. Гистологически — уротелиальная карцинома лоханки левой почки высокой степени злокачественности (high grade), уротелиальная карцинома лоханки правой почки высокой степени злокачественности (high grade).

Данные МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (от 10.05.2023): в чашечно-лоханочной системе левой почки определяется мягкотканное объемное образование неправильной формы с неровными нечеткими контурами, общими размерами 65 × 44 мм, протяженностью 48 мм, накапливающее контрастное вещество. Данное образование деформирует чашечки, распространяется на лоханку и пиелoureтральный сегмент (просвет лоханки выполнен образованием), интимно прилежит к большой поясничной мышце (без признаков инвазии). Левые почечные артерия и вена проходят по контуру образования (без признаков инвазии). Контрастирование левого мочеточника, чашечно-лоханочной системы слева отсутствует. В лоханке правой почки определяется объемное образование аналогичной структуры описанному в чашечно-лоханочной системе левой почки, аналогичным образом накапливающее контраст, размерами 23 × 16 мм аксиально, 18 мм краниокаудально. Складывается впечатление о распространении процесса на чашечки правой почки. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

Данные УЗИ мочевого пузыря (от 17.05.2023): мочевой пузырь симметричный, наполнен адекватно, объем 194 мл, контур ровный, стенка толщиной 4,8 мм,

по левой боковой стенке — полиповидное образование размерами 11 × 12,5 мм, содержимое однородное.

При рентгенографии органов грудной клетки (от 17.05.2023) очаговой патологии не выявлено.

С 05.06.2023 по 24.06.2023 пациент находился в онкоурологическом отделении ЧОКЦОиЯМ. При поступлении предъявлял жалобы на примесь крови в моче со сгустками, боли в левой поясничной области, не требующие приема обезболивающих препаратов. При объективном обследовании на момент госпитализации состояние удовлетворительное. Сопутствующая патология: 1) врожденный порок сердца: двусторчатый аортальный клапан, аортальный стеноз, аневризма восходящего отдела аорты; протезирование аортального клапана и восходящей аорты от 2014 г.; хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функциональный класс; 2) гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия I степени (достигнутая), риск 4; 3) варикозная болезнь вен нижних конечностей; хроническая венозная недостаточность нижних конечностей C1 по CEAP. При поступлении лабораторно отмечались анемия (уровень гемоглобина 113 г/л), увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови до 115 мкмоль/л.

С учетом клинической картины макрогематурии и наличия терминального гидронефроза слева было принято решение первым этапом выполнить нефруретерэктомиию слева с резекцией устья левого мочеточника. После предоперационной подготовки 08.06.2023 пациенту выполнена операция — трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря, устья левого мочеточника, нефруретерэктомия слева, забрюшинная лимфаденэктомия. Продолжительность операции составила 120 мин, объем кровопотери — 150 мл.

Результаты гистологического исследования:

- Инфильтративная уротелиальная карцинома левой почки высокой степени злокачественности (high grade) (образование размерами 10,0 × 5,5 × 3,0 см), без распространения на капсулу почки. Рост опухоли в чашечно-лоханочной системе. В почечной паренхиме, жировой капсуле и фасции Герота опухолевого роста нет. Зарегистрированы периваскулярная инвазия и наличие опухолевых эмболов в сосудах. Периневральная инвазия не зарегистрирована. Роста опухоли по линии резекции (мочеточника, сосудов ворот) не определяется. В 13 лимфатических узлах — синусовый гистиоцитоз, неравномерно выраженный липоматоз, очаговый фиброз, роста атипичных структур не обнаружено.
- Папиллярная уротелиальная карцинома мочевого пузыря высокой степени злокачественности (high grade), без инвазии в мышечный слой мочевого пузыря.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки после хирургического лечения. На момент выписки лабораторно сохранялись анемия (уровень гемогло-

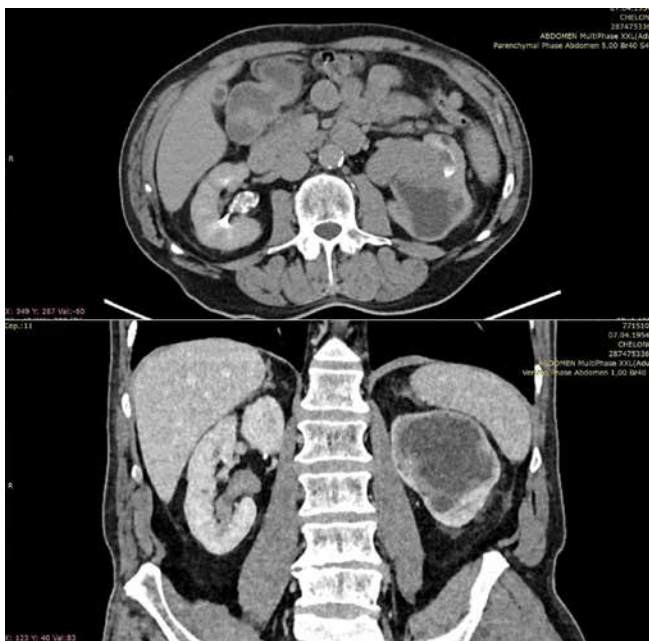


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов забрюшинного пространства (май 2023 г.)

Fig. 1. Spiral computed tomography of the retroperitoneal space (May 2023)

бина 108 г/л), увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови до 130 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации 48 мл/мин/1,73 м²).

На консилиуме 19.06.2023 выставлен диагноз: уротелиальный рак лоханки левой почки pT2N0M1, IV стадия; метастаз в мочевой пузырь, в лоханку правой почки. Рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² + карбоплатин AUC 5 до 6 циклов (учитывая клиренс креатинина 43 мл/мин/1,73 м²).

С 04.07.2023 по 17.10.2023 пациенту было проведено 6 циклов химиотерапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день. При проведении химиотерапии нежелательных реакций не отмечено. В октябре 2023 г. определен PD-L1-статус — положительный.

В октябре 2023 г. проведены контрольные обследования. Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза (от 27.10.2023): признаки доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочевой пузырь расположен обычно, умеренно наполнен, содержимое однородное, его контур ровный, четкий. В области пузыря дополнительных объемных образований не выявлено. Лимфатические узлы малого таза не увеличены. Данные МСКТ органов брюшной полости (от 27.10.2023): в области лоханки правой почки по-прежнему визуализируется тканное образование округлой формы с неровным контуром, размерами 10 × 10 мм; лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Зафиксирована стабилизация процесса (рис. 2). При рентгенографии органов грудной клетки от 27.10.2023 очаговой патологии не выявлено.

В поликлинике ЧОКЦОиЯМ 08.11.2023 был проведен повторный консилиум: рекомендована поддерживающая терапия авелумабом до прогрессирования.

С 20.11.2023 по 20.02.2024 проведено 7 циклов поддерживающей терапии авелумабом в дозе 800 мг. Нежелательных реакций не зарегистрировано.

В феврале 2024 г. были проведены контрольные обследования. При рентгенографии органов грудной клетки от 02.02.2024 очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Данные МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (от 12.02.2024): в области лоханки правой почки по-прежнему визуализируется тканное образование округлой формы с неровным контуром, размерами 7 × 7 мм (ранее 10 × 10 мм). Признаков рецидива в ложе удаленной левой почки не выявлено. Лимфатические узлы забрюшинного пространства не увеличены. Положительная динамика за счет уменьшения в размерах образования (рис. 3). Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза (от 12.02.2024): мочевой пузырь умеренного наполнения, содержимое однородное, его контур ровный, четкий. В области пузыря дополнительных объемных образований не выявлено. Лимфатические узлы малого таза не увеличены.

С 05.03.2024 по 04.07.2024 проведены 8–14-й циклы поддерживающей терапии авелумабом в дозе 800 мг.

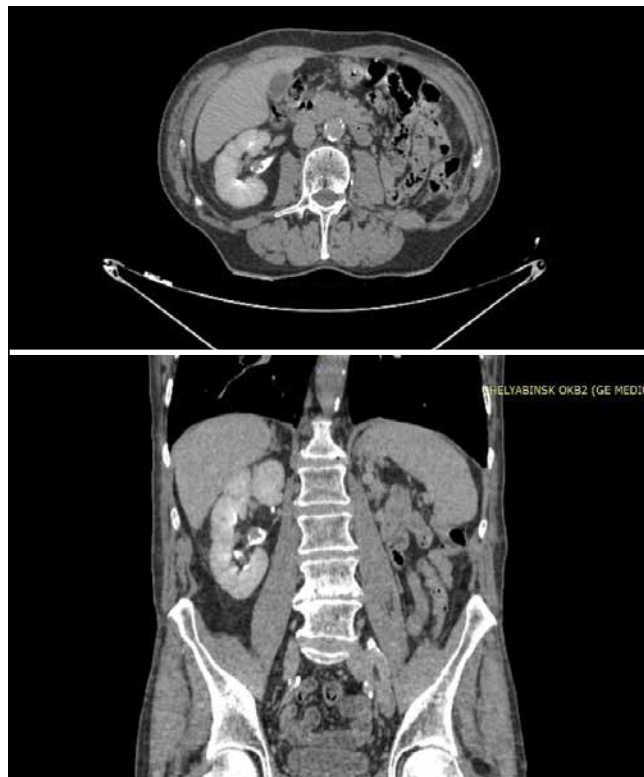


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов забрюшинного пространства (октябрь 2023 г.)

Fig. 2. Spiral computed tomography of the retroperitoneal space (October 2023)



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов забрюшинного пространства (февраль 2024 г.)

Fig. 3. Spiral computed tomography of the retroperitoneal space (February 2024)

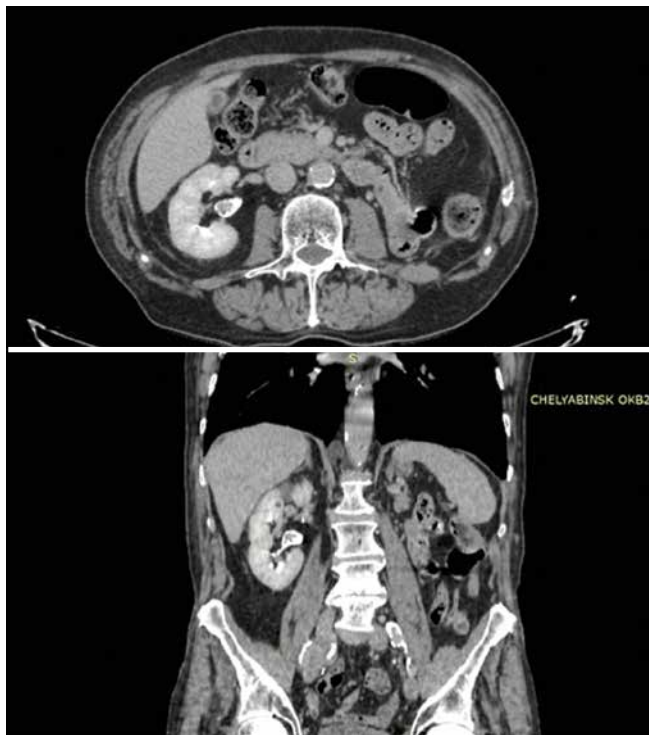


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов забрюшинного пространства (июль 2024 г.)

Fig. 4. Spiral computed tomography of the retroperitoneal space (July 2024)

После 13-го цикла развилась периферическая нейропатия I степени. В июле 2024 г. проведены контрольные обследования. Данные магнитно-резонансной томографии органов малого таза (от 19.07.2024): мочевой пузырь умеренно наполнен, содержимое однородное, его контур ровный, четкий; лимфатические узлы не увеличены, правильной формы, структура не изменена. При МСКТ органов грудной клетки от 19.07.2024 данных о наличии метастазов не выявлено. Данные МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (от 19.07.2024): в области лоханки правой почки визуализируется тканное образование округлой формы с неровным контуром, размерами 11×9 мм (ранее 7×7 мм). Признаков рецидива

в ложе удаленной левой почки не выявлено. Лимфатические узлы забрюшинного пространства не увеличены (рис. 4).

С 01.08.2024 по 26.09.2024 пациенту были проведены 15–20-й циклы поддерживающей терапии авелумабом в дозе 800 мг. Зарегистрировано осложнение — периферическая нейропатия I степени.

Обсуждение

Хирургический метод лечения является основным у пациентов с УРВМП. Для выбора объема операции необходимо учитывать стадию, степень дифференцировки, локализацию, количество опухолей, состояние контралатеральной почки. Резекция опухолей чашечно-лоханочной системы технически сложна, и для данной локализации опухолей характерна большая частота рецидивов, чем для опухоли мочеточника [9].

Проведение химиотерапии с использованием препаратов платины обеспечивает сходные с лечением рака мочевого пузыря результаты. Предлагаются различные варианты химиотерапии на основе препаратов платины, но не все пациенты смогут получить данный вид лечения из-за сопутствующих заболеваний и нарушения почечной функции после радикального хирургического лечения [9, 10], таким пациентам возможно назначение адъювантной иммунотерапии.

При прорастании мышечной стенки УРВМП, как правило, имеет очень неблагоприятный прогноз. Показатели 5-летней онкоспецифической выживаемости пациентов с опухолями стадии pT2/pT3 и pT4 составляют <50 и 10 % соответственно.

Заключение

Мы представили клинический случай пациента с двусторонним УРВМП. Результатами лечения пациента явились купирование источника макрогематурии, очага хронической инфекции, а также уменьшение размера опухоли в единственной почке на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

С учетом редкости данного заболевания мы считаем, что описание любого подобного случая имеет высокую практическую ценность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/12_3 Urothelial carcinoma of the upper urinary tract. List of clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/12_3 (In Russ.).
2. 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: MNIIO im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Ищенко К.Б. Эпидемиология, клиника и диагностика уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника: современное состояние проблемы. Злокачественные опухоли 2016;2(18):66–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-66-71

- Ishhenko K.B. Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumours 2016;2(18):66–71. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-66-71
4. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011;29(4):481–6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7
 5. Roupêt M., Babjuk M., Burger M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma. European Association of Urology guidelines. Available at: <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
 6. O'Brien T., Ray E., Singh R. et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;60(4):703–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.064
 7. Cutress M.L., Stewart G.D., Zakikhani P. et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012;110(5):614–28. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x
 8. Фигурин К.М. Злокачественные новообразования почечных лоханок и мочеточников. *Онкоурология* 2006;2(2):5–12. DOI: 10.17650/1726-9776-2006-2-2-5-12
 - Figurin K.M. Renal pelvic and ureteric malignancies. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2006;2(2):5–12. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2006-2-2-5-12
 9. Степанова Ю.А., Прокофьева А.В., Дунаев С.А. и др. Уротелиальный рак верхних мочевых путей: морфология, диагностика и лечение. *Медицинская визуализация* 2018;22(1):78–92. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-78-92
 - Stepanova Yu.A., Prokofieva A.V., Dunaev S.A. et al. Upper tract urothelial carcinoma: morphology, diagnostics and treatment. *Meditinskaya vizualizatsiya* = Medical Visualization 2018;22(1):78–92. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-78-92
 10. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Ермаков Д.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2001;(3):46–51.
 - Lopatkin N.A., Martov A.G., Ergakov D.V. Endoscopic techniques for diagnosis and treatment of papillary tumors of the upper urinary tract. *Urologiya* = Urology 2001;(3):46–51. (In Russ.).

Вклад авторов

Г.В. Гиливанова: разработка концепции исследования, написание статьи;
Е.А. Киприянов: научное руководство, научное редактирование;
П.А. Карнаух: научное редактирование;
К.Ю. Ивахно: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
А.А. Перетрухин: разработка дизайна исследования, написание статьи;
М.А. Золотых: хирургическое лечение пациента, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
М.Т. Бейджанов: хирургическое лечение пациента, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи;
Д.М. Ростовцев: научное руководство.

Authors' contributions

G.V. Gilivanova: developing the research concept, article writing;
E.A. Kipriyanov: scientific guidance, scientific editing;
P.A. Karnaukh: scientific editing;
K.Yu. Ivakhno: developing the research design, analysis of the obtained data;
A.A. Peretruxhin: developing the research design, article writing;
M.A. Zolotykh: surgical treatment of the patient, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
M.T. Beydzhanov: surgical treatment of the patient, data collection, reviewing of publications of the article's theme;
D.M. Rostovtsev: scientific guidance.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.В. Гиливанова / G.V. Gilivanova: <https://orcid.org/0000-0001-7674-694X>
Е.А. Киприянов / E.A. Kipriyanov: <https://orcid.org/0000-0002-9403-4345>
П.А. Карнаух / P.A. Karnaukh: <https://orcid.org/0009-0009-7866-4513>
К.Ю. Ивахно / K.Yu. Ivakhno: <https://orcid.org/0000-0003-3843-486X>
А.А. Перетрухин / A.A. Peretruxhin: <https://orcid.org/0009-0002-5204-7524>
М.А. Золотых / M.A. Zolotykh: <https://orcid.org/0009-0001-3505-9710>
М.Т. Бейджанов / M.T. Beydzhanov: <https://orcid.org/0009-0003-0951-4825>

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: 27.02.2024. Принята к публикации: 30.09.2024. Опубликовано онлайн: 21.11.2024.

Article submitted: 27.02.2024. Accepted for publication: 30.09.2024. Published online: 21.11.2024.

Современные подходы к лечению опухолей единственной почки

С.Б. Петров^{1,2}, И.В. Зятчин¹, С.А. Рева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Илья Владиславович Зятчин ily6102@yandex.ru

Новообразования единственной почки составляют <1–5 % среди всех опухолей почечной паренхимы. Нефронсберегающее лечение является методом выбора у пациентов с опухолью единственной почки. Онкологическая безопасность и максимальное сохранение паренхимы почки – основные цели нефронсберегающего лечения. В рамках персонализированного подхода пациентам могут быть предложены резекция почки (открытая, робот-ассистированная, лапароскопическая техники), термальная абляция, стереотаксическая лучевая терапия, а также активное наблюдение. Изучаются варианты назначения иммуноонкологических препаратов, ингибиторов тирозинкиназы в неoadъювантном режиме с последующим выполнением резекции почки. Иногда выполнить нефронсберегающее лечение не представляется возможным и требуется радикальная нефрэктомия.

Данный обзор дает комплексную оценку возможных вариантов лечения новообразований единственной почки.

Ключевые слова: опухоль единственной почки, резекция почки, ингибитор тирозинкиназы, термальная абляция, стереотаксическая лучевая терапия

Для цитирования: Петров С.Б., Зятчин И.В., Рева С.А. Современные подходы к лечению опухолей единственной почки. Онкоурология 2024;20(3):142–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-142-151>

Modern approaches to treatment of tumors of the solitary kidney

S.B. Petrov^{1,2}, I.V. Zyatchin¹, S.A. Reva^{1,2}

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Ilya Vladislavovich Zyatchin ily6102@yandex.ru

Neoplasms of the solitary kidney account for <1–5 % of all tumors of the renal parenchyma. Nephron-sparing treatment is the treatment of choice in patients with a tumor of the solitary kidney. Oncological safety and maximum preservation of the kidney parenchyma are the main goals of nephron-sparing treatment. As part of a personalized approach, patients may be offered partial nephrectomy (open, robot-assisted, laparoscopic techniques), thermal ablation, stereotactic radiation therapy, and active surveillance.

Options for prescribing immuno-oncological drugs and tyrosine kinase inhibitors in the neoadjuvant setting followed by kidney resection are being studied. Sometimes nephron-sparing treatment is not possible and radical nephrectomy is required.

This review provides a comprehensive assessment of possible treatment options for solitary kidney tumors.

Keywords: tumor of the solitary kidney, partial nephrectomy, tyrosine kinase inhibitor, thermal ablation, stereotactic radiotherapy

For citation: Petrov S.B., Zyatchin I.V., Reva S.A. Modern approaches to treatment of tumors of the solitary kidney. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(3):142–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-142-151>

Введение

Новообразование единственной почки при отсутствии метастазов — абсолютное показание к нефронсберегающей хирургии. В этих условиях даже опухоли с повышенным онкологическим потенциалом и высокой сложностью часто являются приоритетными для выполнения резекции почки (РП), а не радикальной нефрэктомии. Текущие руководства настоятельно рекомендуют приоритет РП в этих обстоятельствах. Основными целями являются сохранение адекватной почечной функции во избежание заместительной почечной терапии, а также достижение устойчивого статуса без рака [1, 2].

Опухоль единственной почки, хотя и представляет собой серьезную урологическую проблему, встречается нечасто, а соответствующая литература по данному вопросу ограничена. РП не всегда технически выполнима и целесообразна даже у пациентов с единственной почкой с учетом расширения вариантов ведения почечно-клеточного рака, а именно термальной абляции, стереотаксической лучевой терапии (СЛТ), активного наблюдения, а также использования ингибиторов тирозинкиназы, иммуноонкологических препаратов для уменьшения размеров опухоли и облегчения выполнения РП. Поэтому требуется комплексная оценка всех возможных вариантов лечения новообразований единственной почки.

Хирургическое лечение

Среди всех анализируемых методик лечения опухолей единственной почки наиболее долго используемым, отработанным и проверенным положением доказательной медицины считается хирургическое вмешательство. При РП может быть использован традиционный открытый доступ либо малоинвазивный с применением лапароскопической, роботической техник. Далее представлены онкологические и функциональные результаты всех возможных методов РП.

Онкологические результаты резекции единственной почки

Об удовлетворительных онкологических результатах открытой резекции единственной почки сообщается в ряде исследований [3–8].

В многоцентровом исследовании А.С. Mues и соавт. оценили результаты лечения 198 пациентов с опухолью единственной почки. Из них 98 пациентам выполнены аблативные методики, 100 — РП (50 пациентам — открытая резекция, 50 — лапароскопическая) [7]. Среднее время наблюдения за больными после РП составило 24 мес, а после аблативных методов лечения — 31 мес. У 9 (9 %) пациентов после РП определялся положительный край резекции (после открытой РП — у 8 (16 %), после лапароскопической — у 1 (2 %) ($p = 0,01$)). Местный рецидив после РП развился у 3 (3 %) пациентов

(все — после открытой РП), а после аблативных методов — у 7 (6,7 %) ($p = 0,04$).

Также об онкологических результатах лечения 131 пациента с опухолью единственной функционирующей почки (во всех случаях вторая почка отсутствовала или не функционировала) сообщают отечественные специалисты — В.Б. Матвеев и соавт. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) [9]. Медиана наблюдения составила 55 (6–386) мес. Положительный край резекции отмечен в 2 (1,5 %) случаях, причем за время наблюдения местный рецидив не выявлен как у пациентов с положительным краем резекции, так и во всех остальных наблюдаемых случаях. Всем пациентам выполнена РП (открытая — у 126 (96,2 %), лапароскопическая — у 5 (3,8 %)). Общая 5- и 10-летняя выживаемость всех больных раком почки составила 89,6 и 72,0 %, специфическая — 93,5 и 81,3 %, безрецидивная — 85,3 и 62,2 % соответственно.

В широкую практику со временем внедряется робот-ассистированная РП (РАРП). Целесообразность, эффективность и безопасность ее выполнения пациентам с опухолью единственной почки демонстрируют данные ряда исследований. Так, S.P. Hillyer и соавт. представили первую многоцентровую серию случаев с опухолью единственной почки, в которых была выполнена РАРП ($n = 26$) [10]. Положительный край резекции выявлен у 1 (3,8 %) пациента. Впоследствии за время наблюдения (медиана 6 мес (межквартильный размах (interquartile range, IQR) 5–9,7 мес)) только у данного пациента развился местный рецидив. В сравнительном исследовании К. Panumatrassamee и соавт. оценивались результаты РАРП ($n = 15$) и лапароскопической РП ($n = 52$) у пациентов с опухолью единственной почки, по результатам которых в группе РАРП отсутствовали положительные края резекции (0 против 2 (4 %); $p = 0,44$) и не были выявлены местные рецидивы за время наблюдения [11]. Медиана наблюдения в группе РАРП составила 5,9 мес. В исследовании Н. Zargar и соавт. не выявлено значимой разницы в частоте положительного хирургического края в группах РАРП и открытой РП (для опухолей с суммой баллов по шкале R.E.N.A.L. 4–8 частота положительного хирургического края составила 6,7 % в группе РАРП против 9 % в группе открытой РП; $p = 1,00$) [12]. При этом в случае РП с опухолью с суммой баллов по шкале R.E.N.A.L. 9–12 также не выявлено значимой разницы в частоте положительного хирургического края. Об отсутствии значимой разницы в частоте положительного хирургического края при выполнении РАРП и открытой РП свидетельствуют результаты сравнительного исследования Y. Benichou и соавт., в котором в группе РАРП выявлен положительный край резекции в 8 (10,8 %) случаях, а в группе открытой РП — в 5 (9,1 %) ($p = 0,77$) [13].

Альтернативой открытому вмешательству может стать РАРП у пациентов с опухолью единственной

почки cT2–T3. А.Т. Вексас и соавт. сравнили результаты открытой РП ($n = 15$) и РАРП ($n = 20$) у пациентов с опухолью единственной почки cT2–T3 [14]. Получены сопоставимые онкологические результаты в частоте положительного хирургического края (20 % в группе открытой РП против 15 % в группе РАРП; $p = 1,000$) и местных рецидивов (1 в группе открытой РП против 2 в группе РАРП; $p = 0,922$) при среднем периоде наблюдения 21 мес. Онкологические результаты различных техник РП обобщены в табл. 1.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что РП обеспечивает хорошие онкологические результаты у пациентов с опухолью единственной почки. Стоит отметить, что в большинстве исследований по данной проблеме оценивали онкологические результаты хирургического лечения пациентов с опухолью единственной почки на примере открытой РП. Литература по отдаленным онкологическим результатам при использовании малоинвазивных техник ограничена, но и по доступным данным можно заклю-

Таблица 1. Онкологические результаты резекции единственной почки

Table 1. Oncological outcomes of solitary kidney resection

Авторы, год Authors, year	Операция (n) Surgery (n)	ПКР, % PRM, %	Время наблюдения Follow-up duration	Частота местного рециди- ва, % Local recurrence rate, %	5-/10-лет- няя местная БРВ, % 5-/10-year local RFS, %	5-/10-лет- няя КСВ, % 5-/10-year CSS, %	5-/10-лет- няя ОВ, % 5-/10-year OS, %
R. Ghavamian и соавт., 2002 [4] R. Ghavamian et al., 2002 [4]	ОРП (76) ON (76)	—	6,4 года (среднее) 6.4 years (mean)	—	89,2/80,3	80,7/63,7	74,7/45,8
J.W. Saranchuk и соавт., 2004 [3] J.W. Saranchuk et al., 2004 [3]	ОРП (54) ON (54)	15	32,6 мес (медиана) 32.6 months (median)	—	—	88/—	68/—
A.F. Fergany и соавт., 2006 [5] A.F. Fergany et al., 2006 [5]	ОРП (400) ON (400)	—	43,7 мес (среднее) 43.7 months (mean)	3,5	—	89/82	87/77
J. La Rochelle и соавт., 2009 [6] J. La Rochelle et al., 2009 [6]	ОРП (84) ON (84)	17	40 мес (медиана) 40 months (median)	—	83 (при ОКР)/ 20 (при ПКР) 83 (for NRM)/ 20 (for PRM)	—	—
A.C. Mues и соавт., 2012 [7] A.C. Mues et al., 2012 [7]	ОРП (50) ON (50) ЛРП (50) LN (50)	16 2	24 мес (медиана) 24 months (median)	3 0	—	—	—
C.B. Ching и соавт., 2013 [8] C.B. Ching et al., 2013 [8]	ОРП (282) ON (282)	—	175 мес (среднее) 175 months (median)	—	—	95,1/91,9	78,5/59,5
В.Б. Матвеев и соавт., 2017 [9] V.B. Matveev et al., 2017 [9]	ОРП (126) ON (126) ЛРП (5) LN (5)	1,5	55 мес (медиана) 55 months (median)	—	—	93,5/81,3	89,6/72
S.P. Hillyer и соавт., 2013 [10] S.P. Hillyer et al., 2013 [10]	РАРП (26) RAN (26)	3,8	6 мес (медиана) 6 months (median)	3,8	—	—	—
K. Panumatrassamee и соавт., 2013 [11] K. Panumatrassamee et al., 2013 [11]	РАРП (15) RAN (15) ЛРП (52) LN (52)	0 3,8	6 мес (медиана) 6 months (median) 16 мес (медиана) 16 months (median)	0 0	—	—	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Авторы, год Authors, year	Операция (n) Surgery (n)	ПКР, % PRM, %	Время наблюдения Follow-up duration	Частота местного рециди- ва, % Local recurrence rate, %	5-/10-лет- няя местная БРВ, % 5-/10-year local RFS, %	5-/10-лет- няя КСВ, % 5-/10-year CSS, %	5-/10-лет- няя ОВ, % 5-/10-year OS, %
Н. Zargar и соавт., 2014 [12], сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. 4–8 H. Zargar et al., 2014 [12], R.E.N.A.L. score 4–8	РАРП (30) РАН (30) ОРП (33) ОН (33)	6,7 9	8 мес (медиана) 8 months (median) 14 мес (медиана) 14 months (median)	—	—	—	—
Н. Zargar и соавт., 2014 [12], сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. 9–12 H. Zargar et al., 2014 [12], R.E.N.A.L. score 9–12	РАРП (10) РАН (10) ОРП (52) ОН (10)	10 7,7	4 мес (медиана) 4 months (median) 20 мес (медиана) 20 months (median)	—	—	—	—
А.Т. Beksac и соавт., 2022 [14], сТ2–Т3 A.T. Beksac et al., 2022 [14], сТ2–Т3	ОРП (15) ОН (15) РАРП (20) РАН (20)	20 15	21 мес (среднее) 21 months (mean)	6,6 10	—	—	—
Y. Benichou и соавт., 2023 [13] Y. Benichou et al., 2023 [13]	ОРП (82) ОН (82) РАРП (68) РАН (68)	9,1 10,8	—	—	—	—	—

Примечание. ПКР — положительный край резекции; ОКР — отрицательный край резекции; БРВ — безрецидивная выживаемость; КСВ — канцерспецифическая выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ОРП — открытая резекция почки; ЛРП — лапароскопическая резекция почки; РАРП — робот-ассистированная резекция почки.
Note. PRM — positive resection margin; NRM — negative resection margin; RFS — recurrence-free survival; CSS — cancer-specific survival; OS — overall survival; ON — open nephrectomy; LN — laparoscopic nephrectomy; RAN — robot-assisted nephrectomy.

чить, что частота положительных хирургических краев, местных рецидивов при использовании роботической и лапароскопической техник сопоставима с результатами открытой РП.

**Функциональные результаты резекции
единственной почки**

Об удовлетворительных функциональных результатах открытой РП сообщается в ряде крупных исследований [3–5, 9]. В меньшей степени изучены функциональные исходы при выполнении РП с малоинвазивным доступом.
B.R. Lane и соавт. сравнили почечные функциональные результаты у пациентов, перенесших открытую или лапароскопическую РП по поводу опухоли единственной функционирующей почки [15]. Выполнено 169 открытых и 30 лапароскопических РП при опухолях размером ≤7 см. Через 3 мес после открытой или лапароскопической РП скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась на 21 и 28 % соответ-

ственно ($p = 0,24$). Послеоперационный диализ потребовался остро после 1 открытой (0,6 %) и 3 лапароскопических РП (10 %) ($p = 0,01$), а зависимость от диализа терминальная стадия почечной недостаточности в течение 1 года возникла после 1 открытой (0,6 %) и 2 лапароскопических РП (6,6 %; $p = 0,6$). При многомерном анализе время тепловой ишемии было больше на 9 мин ($p < 0,0001$), а вероятность послеоперационных осложнений — выше в 2,54 раза ($p < 0,05$) при лапароскопической РП. Более длительное время тепловой ишемии (>20 мин) и предоперационная СКФ были связаны с более низкой послеоперационной СКФ в многофакторном анализе. Несмотря на связь с временем тепловой ишемии, хирургический доступ сам по себе не был независимым предиктором послеоперационной СКФ ($p = 0,77$).
Многообещающие функциональные результаты получены при выполнении РАРП. В исследовании S.P. Hillyer и соавт. в группе пациентов с опухолью единственной почки, которым была выполнена РАРП,

медиана времени тепловой ишемии составила 17 мин, значимого снижения СКФ не наблюдалось ($-15,8\%$; $p = 0,13$), ни одному пациенту не потребовалось проведение гемодиализа, у 3 ($11,5\%$) отмечались послеоперационные осложнения с максимальной степенью IIIb по Clavien–Dindo [10]. При оценке опухолей в данной серии медиана суммы баллов по шкале R.E.N.A.L. составила 6 (IQR 5–7). В сравнительном исследовании К. Panumatrassamee и соавт. медианы времени операции (225 мин против 171 мин; $p = 0,02$), тепловой ишемии (19 мин против 15 мин; $p = 0,04$) и пребывания в больнице (4 дня против 3 дней; $p = 0,03$) были значимо меньше в группе РАРП по сравнению с группой лапароскопической РП. При этом между группами значимой разницы в объеме кровопотери, частоте осложнений и процентном изменении почечной функции не выявлено [11].

В сравнительной серии Н. Zargar и соавт. продемонстрировали сопоставимые функциональные результаты и уровень интра- и послеоперационных осложнений РАРП ($n = 40$) и открытой РП ($n = 85$) для пациентов как с опухолями низкой сложности, так и с суммой баллов по шкале R.E.N.A.L. 9–12 [12].

В исследовании Y. Benichou и соавт. представлены результаты сравнения периоперационных результатов при выполнении открытой РП ($n = 82$ (55%)) и РАРП

($n = 68$ (45%)) [13]. При анализе изменений СКФ через 3, 6, 12 или 24 мес существенных различий между группами не выявлено ($p = 0,45$), также не выявлено значимой разницы в достижении трифекты (в группе РАРП трифекта достигнута у 40% пациентов, в группе открытой РП – у 33% ; $p = 0,42$). Значимая разница между группами достигнута в длительности госпитализации (5 дней в группе РАРП против 9 дней в группе открытой РП; $p < 0,0001$), а также в частоте осложнений (в группе РАРП всего выявлено 18 ($21,9\%$) осложнений, среди которых 8 интраоперационных, по сравнению с 25 ($36,7\%$) осложнениями в группе открытой РП, из которых также 8 интраоперационных ($p = 0,047$)).

А.Т. Veksac и соавт. сравнили результаты открытой РП ($n = 15$) и РАРП ($n = 20$) у пациентов с опухолью единственной почки cT2–T3 [14]. В группе открытой РП определялись более длительное время ишемии (48,9 мин против 27,3 мин; $p < 0,001$), высокая частота больших осложнений ($38,5\%$ против $11,1\%$; $p = 0,009$), высокая продолжительность пребывания в стационаре (5 дней против 3,5 дня; $p = 0,023$). Частота прогрессирования хронической болезни почек ($46,7\%$ в группе открытой РП против 45% в группе РАРП; $p = 0,922$) и сохранность СКФ через год после операции ($75,2\%$ в группе открытой РП против $79,1\%$ в группе РАРП; $p = 0,707$) были сопоставимы.

Таблица 2. Функциональные результаты резекции единственной почки

Table 2. Functional outcomes of solitary kidney resection

Авторы, год Authors, year	Операция (n) Surgery (n)	Медиана размера опухоли, см Median tumor size, cm	Объем кровопотери, мл Volume of blood loss, mL	ВТИ, мин WIT, min	Частота осложнений, % Complication rate, %	Длительность госпитализации, дни Duration of hospitalization, days	Изменение почечной функции, СКФ Kidney function change, GFR	Временный диализ, % Temporary dialysis, %	Постоянный диализ, % Constant dialysis, %
J.W. Saranchuk и соавт., 2004 [3] J.W. Saranchuk et al., 2004 [3]	ОРП (54) ON (54)	6	830	40 (время холодовой ишемии) 40 (cold ischemia time)	26	8,1	–	1,8	3,6
R. Ghavamian и соавт., 2002 [4] R. Ghavamian et al., 2002 [4]	ОРП (76) ON (76)	4,8	–	–	23,8	–	–	1,6	3,2
A.F. Fergany и соавт., 2006 [5] A.F. Fergany et al., 2006 [5]	ОРП (400) ON (400)	–	–	38	13	–	38 мл/мин* 38 mL/min*	3,5	5
В.Б. Матвеев и соавт., 2017 [9] V.B. Matveev et al., 2017 [9]	ОРП (126) ON (126) ЛРП (5) LN (5)	–	800	20	36,1	–	–10 мл/мин –10 mL/min	4,6	1,5

Окончание табл. 2
End of table 2

Авторы, год Authors, year	Операция (n) Surgery (n)	Медиана размера опухоли, см Median tumor size, cm	Объем кровопотери, мл Volume of blood loss, mL	ВТИ, мин WIT, min	Частота осложнений, % Complication rate, %	Длительность госпитализации, дни Duration of hospitalization, days	Изменение почечной функции, СКФ Kidney function change, GFR	Временный диализ, % Temporary dialysis, %	Постоянный диализ, % Constant dialysis, %
B.R. Lane и соавт., 2008 [15] B.R. Lane et al., 2008 [15]	ОРП (169) ON (169)	3,8	300	21	58	5	–12 мл/мин (21 %) –12 mL/min (21 %)	0,6	0,6
	ЛРП (30) LN (30)	2,8	200	29	21	3	–17 мл/мин (28 %) –17 mL/min (28 %)	10	6,6
S.P. Hillyer и соавт., 2013 [10] S.P. Hillyer et al., 2013 [10]	РАРП (26) RAN (26)	4,3	225	17	11	3	–15 %	0	0
K. Panumatras- samee и соавт., 2013 [11] K. Panumatrassamee et al., 2013 [11]	РАРП (15) RAN (15)	3,2	150	15	33	3	–12 мл/мин (23 %) –12 mL/min (23 %)	—	0
	ЛРП (52) LN (52)	2,8	250	19	42	4	–11 мл/мин (20 %) –11 mL/min (20 %)		6
H. Zargar и соавт., 2014 [12], сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. 4–8 H. Zargar et al., 2014 [12], R.E.N.A.L. score 4–8	РАРП (30) RAN (30)	2,5	200	15	30	3	18 %	0	0
	ОРП (33) ON (33)	3,5	300	23	48	5,5	–12 %	6	0
H. Zargar и соавт., 2014 [12], сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. 9–12 H. Zargar et al., 2014 [12], R.E.N.A.L. score 9–12	РАРП (10) RAN (10)	4,5	225	22,7	10	4	–19,7 %	20	0
	ОРП (52) ON (52)	4,5	300	23,9	38	6	–26 %	5,8	0
A.T. Beksac и соавт., 2022 [14], cT2–T3 A.T. Beksac et al., 2022 [14], cT2–T3	ОРП (15) ON (15)	—	—	48,9	—	5	–25 %	—	—
	РАРП (20) RAN (20)			27,3		3,5	–21 %		
Y. Benichou и соавт., 2023 [13] Y. Benichou et al., 2023 [13]	ОРП (82) ON (82)	3,6	510	19,6	36,7	9,6	–9,3 мл/мин –9.3 mL/min	4,5	0
	РАРП (68) RAN (68)	3,7	329	16,2	21,9	5	–13,4 мл/мин –13.4 mL/min	1,2	0

*Значительное (≥50 %) повышение уровня креатинина.
Примечание. ВТИ – время тепловой ишемии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОРП – открытая резекция почки; ЛРП – лапароскопическая резекция почки; РАРП – робот-ассистированная резекция почки.
*Significant (≥50 %) creatinine increase.
Note. WIT – warm ischemia time; GFR – glomerular filtration rate; ON – open nephrectomy; LN – laparoscopic nephrectomy; RAN – robot-assisted nephrectomy.

Функциональные результаты резекции единственной почки приведены в табл. 2.

Таким образом, при сопоставимых онкологических результатах РАПП демонстрирует более благоприятные исходы в виде уменьшения срока пребывания в стационаре, более высокий профиль безопасности в виде уменьшения частоты осложнений. При этом в ряде исследований продемонстрированы менее благоприятные результаты стандартной лапароскопической РП, уступающие результатам открытой РП (увеличение времени тепловой ишемии, частоты осложнений) и РАПП (увеличение времени операции, тепловой ишемии, пребывания в стационаре).

Прочие методы лечения

Таргетная терапия в неoadъювантном режиме

В ряде ситуаций выполнение РП не представляется возможным. В таком случае у пациентов с единственной почкой выбор лечения затруднен. Несмотря на отсутствие метастазов у таких пациентов, предприняты попытки проведения системной терапии (в основном препаратами группы ингибиторов тирозинкиназы) в неoadъювантном режиме для обеспечения возможности выполнения РП. B.R. Lane и соавт. изучали влияние дооперационного назначения сунитиниба на размер опухоли почки и облегчение РП [16]. В исследование включены 72 потенциальных кандидата на РП. Медиана размера первичной опухоли составляла 7,2 см (IQR 5,3–8,7 см) до и 5,3 см (IQR 4,1–7,5 см) после лечения сунитинибом ($p < 0,0001$), что приводило к уменьшению площади опухоли на 32 % (IQR 14–46 %). Сложность опухоли по шкале R.E.N.A.L. снизилась на 59 %, средняя сумма баллов после лечения составила 9 (IQR 8–10). Это позволило провести РП на 49 почках (63 %).

N.J. HELLenthal и соавт. сообщали, что применение сунитиниба в течение 3 мес уменьшило размер первичной опухоли у 85 % пациентов. Среднее изменение диаметра опухоли составило 11,8 (27–11) %, что позволило выполнить РП 8 пациентам с заболеванием cT1b (40 %) [17]. Результаты других исследований показывают, что терапия сунитинибом может уменьшить размер почечно-клеточной опухоли на 21–55 % [18, 19].

J.L. Silberstein и соавт. сообщили о мочевых свищах в 3 из 14 случаев РП после приема сунитиниба, во всех случаях свищи были устранены консервативно [18]. Вероятным механизмом является ингибирование факторов ангиогенеза ингибиторами тирозинкиназы. На основе полученных данных появляются отчеты о назначении предоперационной терапии сунитинибом пациентам с опухолью единственной почки в целях проведения органосохраняющей операции.

K. Tochigi и соавт. сообщили о назначении сунитиниба продолжительностью 25 мес пациенту с опухолью единственной почки cT3 [20]. На фоне лечения отмети-

лось уменьшение опухоли с 8,5 до 5,5 см, что позволило провести РП. Признаки рецидива опухолевого процесса отсутствовали через 58 мес после операции.

В отчете M.K. Powers и соавт. также описан успешный опыт назначения ингибиторов тирозинкиназы, а именно пазопаниба, пациенту с гистологически подтвержденной светлоклеточной карциномой единственной почки T2 [21]. После 4 мес медикаментозной терапии размер опухоли уменьшился на 25 %, также опухоль регрессировала от ворот почки, что позволило выполнить РАПП. Признаки рецидива опухолевого процесса отсутствовали через 1 год после операции.

В проспективном исследовании II фазы оценивалась роль пазопаниба в оптимизации сохранения почечной паренхимы у пациентов с локализованным светлоклеточным почечно-клеточным раком [22]. Критериями включения были пациенты с данным раком, у которых выполнение радикальной нефрэктомии или РП привело бы к снижению СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², а также пациенты с опухолью высокой сложности резекции (сумма баллов по шкале R.E.N.A.L. 10–12) или с опухолью, расположенной у почечного синуса. В исследование вошли 25 пациентов, у 56 % из них была единственная почка, медиана диаметра опухоли составила 7,3 см. На основании оценки хирурга 13 пациентам выполнение РП считалось невозможным. Медиана продолжительности терапии пазопанибом составила 8 нед. На фоне терапии отметились снижение медианы диаметра опухоли до 5,5 см ($p < 0,0001$), уменьшение медианы объема опухоли ($p < 0,0001$), снижение сложности резекции по шкале R.E.N.A.L. у 20 (71 %) пациентов. Шести из 13 пациентов, у которых РП была изначально невозможна, после терапии пазопанибом выполнена РП. У 5 (25 %) пациентов после РП возникли мочевые свищи, устраненные консервативно. Также назначение акситиниба в неoadъювантном режиме приводило к уменьшению размера и сложности опухоли, что недавно было продемонстрировано в проспективном исследовании II фазы PADRES (Prior Axitinib as a Determinant of outcome of REnal Surgery) [23].

Таким образом, вариант назначения ингибиторов тирозинкиназы в неoadъювантном режиме представляется жизнеспособным у пациентов с гистологически подтвержденной светлоклеточной карциномой единственной почки, когда при начальной оценке возможность выполнения РП ограничена. Кроме того, в неoadъювантном режиме перед резекцией единственной почки может быть эффективным назначение ингибиторов иммунных контрольных точек, однако исследований, демонстрирующих пользу данного подхода, на сегодняшний день нет.

Методы абляции, стереотаксическая лучевая терапия, активное наблюдение

Аблативные методы и активное наблюдение — другие варианты лечения пациентов с опухолью единст-

венной почки, что особенно актуально для пожилых/ослабленных пациентов, которым не подходят стандартные, агрессивные подходы. В ретроспективном обзоре A.J. Weisbrod и соавт. изучали влияние чрескожной криоабляции опухолей единственной почки на почечную функцию, осложнения, связанные с лечением, и локальный контроль над опухолью [24]. В исследование включен 31 пациент с 38 опухолями (средний максимальный диаметр 3,0 (1,7–7,3) см), проведено 35 процедур криоабляции. После среднего периода наблюдения 14 мес у 29 пациентов наблюдались медианное увеличение концентрации уровня креатинина в сыворотке крови на 0,1 мг/дл ($p = 0,0089$) и медианное снижение СКФ на 4,7 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,0335$) по сравнению с уровнями до абляции. Ни один пациент не нуждался в диализе. Частота осложнений составила 20 %. Уровень местного контроля над опухолью составил 92 %.

Об эффективности аблативных методов лечения сообщают также B. Bhindi и соавт., которые провели сравнительное исследование чрескожной криоабляции и РП у пациентов с опухолью единственной почки [25]. Когорта включала 118 пациентов (чрескожная криоабляция – 54, РП – 64) с медианой наблюдения 47 мес. Значимой разницы в риске осложнений не выявлено (28 % против 29 %; отношение шансов 0,95; 95 % доверительный интервал 0,53–1,69; $p = 0,9$), также не выявлено существенных различий между группами в процентном снижении СКФ, частоте местных рецидивов, отдаленных метастазов и онкоспецифической смертности.

В исследовании, в котором сравнивали лапароскопическую РП с лапароскопической криоабляцией у пациентов с опухолью единственной почки, продемонстрированы снижение объема кровопотери, частоты послеоперационных осложнений, улучшение функциональных результатов в группе пациентов, перенесших криоабляцию [26]. Однако онкологические результаты были лучше после лапароскопической РП. На сегодняшний день почти все случаи криоабляций выполняются с чрескожным доступом для снижения частоты осложнений [27].

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении локализованного почечно-клеточного рака демонстрирует многообещающие результаты. Так, в метаанализ S. Siva и соавт. вошли 190 пациентов, получившие СЛТ (81 – однофракционную, 109 – мультифракционную) [28]. Медиана размера опухоли составила 4,0 см (IQR 2,8–4,9 см). Медиана наблюдения составила 5 лет (IQR 3,4–6,8 года). У 56 (29 %) из 190 пациентов была единственная почка. Медиана исходной СКФ составила 60 мл/мин/1,73 м² (IQR 42,0–76,0) и снизилась на 14,2 мл/мин/1,73 м² (IQR 5,4–22,5) через 5 лет после СЛТ. Кумулятивная частота местных рецидивов за 5 лет составила 5,5 % (95 % доверительный интервал 2,8–9,5 %). Токсических эффектов III степени не на-

блюдалось. У 1 (1 %) пациента развилась острая язва двенадцатиперстной кишки IV степени и поздний гастрит IV степени.

В исследовании R.J.M. Correa и соавт. изучались функциональные и онкологические исходы применения СЛТ у пациентов с опухолью единственной почки ($n = 81$) [29]. Медиана размера опухоли составила 3,7 см (IQR 2,5–4,3 см). В среднем СКФ после СЛТ снизилась на $5,8 \pm 10,8$ мл/мин/1,73 м² (–9 %). Ни один пациент не нуждался в диализе. Через 2 года частота местного контроля, выживаемость без прогрессирования, канцерспецифическая и общая выживаемость составили 98,0; 77,5; 98,2 и 81,5 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о возможном назначении СЛТ пациентам, не желающим хирургического лечения или неспособным его перенести. Данная терапевтическая опция может быть использована у пациентов с опухолью единственной почки.

В проспективном нерандомизированном исследовании DISSRM (Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses) изучалось активное наблюдение [30]. В исследование включены 497 пациентов с размером опухоли $\leq 4,0$ см, которые выбирали активное наблюдение (223 (45 %)) или первичное лечение (274 (55 %)). Больные в группе активного наблюдения были старше, с большим числом сопутствующих заболеваний, меньшим размером опухоли и чаще с двусторонними и множественными опухолями. Двадцати одному пациенту группы активного наблюдения выполнено отсроченное лечение. Показатели 2- и 5-летней общей выживаемости в группе лечения и наблюдения составили 98 и 96 %, 92 и 75 % соответственно ($p = 0,06$), а 5-летняя канцерспецифическая выживаемость – 99 и 100 % соответственно ($p = 0,3$). Авторы делают вывод, что у хорошо отобранных пациентов активное наблюдение с возможным выполнением отсроченного лечения не уступает первичному лечению в онкологических исходах при краткосрочном и среднесрочном наблюдении. В связи с этим активное наблюдение может быть эффективным подходом и у пациентов с опухолью единственной почки.

Планируя лечение пациентов с опухолью единственной почки, нельзя пренебрегать современными методами прогнозирования краткосрочной и долгосрочной почечной функции. Так, согласно данным E. Roussel и соавт., долгосрочная СКФ после РП связана с возрастом пациента, диабетом, наличием единственной почки, размером опухоли и предоперационной СКФ [31]. Авторы подчеркивают, что их модель прогнозирования СКФ зависит прежде всего от факторов пациента, а не от сложности опухоли. С учетом прогнозируемого уровня снижения СКФ при планировании резекции единственной почки тактика лечения может быть пересмотрена в пользу альтернативных методов.

Заключение

Нефронсберегающие подходы возможны у большинства пациентов с опухолью единственной почки. Безусловно, приоритет отдается РП, но абляция и активное наблюдение также могут быть выборочно рассмотрены для пациентов с небольшими опухолями почек. Выбор лечения зависит от состояния пациента, опухоли и функциональных характеристик. При высокой коморбидности, старческом возрасте пациента может быть целесообразно назначение выжидательной тактики/активного наблюдения. Также активное наблюдение может быть рекомендовано при желании

пациента или при опухоли небольшого размера (<4 см) с последующим вмешательством в случае прогрессирования. Иногда требуется выполнение радикальной нефрэктомии, например пациентам с тяжелой предшествующей хронической болезнью почек, или при невозможности сохранить достаточное количество паренхимы, чтобы предотвратить диализ, или когда РП технически невыполнима, даже в случае назначения ингибиторов тирозинкиназы. Лечение больных с опухолью единственной почки не имеет жестких стандартов, таким пациентам нужен персонализированный подход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023.
2. Campbell S.C., Clark P.E., Chang S.S. et al. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA Guideline: Part I. *J Urol* 2021;206(2):199–208. DOI: 10.1097/JU.0000000000001911
3. Saranchuk J.W., Touijer A.K., Hakimian P. et al. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int* 2004;94(9):1323–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.05165.x
4. Ghavamian R., Chevillat J.C., Lohse C.M. et al. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol* 2002;168(2):454–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)64657-5
5. Fergany A.F., Saad I.R., Woo L., Novick A.C. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006;175(5):1630–3; discussion 1633. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00991-2
6. La Rochelle J., Shuch B., Riggs S. et al. Functional and oncological outcomes of partial nephrectomy of solitary kidneys. *J Urol* 2009;181(5):2037–42; discussion 2043. DOI: 10.1016/j.juro.2009.01.024
7. Mues A.C., Korets R., Gravarsen J.A. et al. Clinical, pathologic, and functional outcomes after nephron-sparing surgery in patients with a solitary kidney: a multicenter experience. *J Endourol* 2012;26(10):1361–6. DOI: 10.1089/end.2012.0114
8. Ching C.B., Lane B.R., Campbell S.C. et al. Five to 10-year followup of open partial nephrectomy in a solitary kidney. *J Urol* 2013;190(2):470–4. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.028
9. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Алборов С.В. и др. Резекция единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2017;13(2):27–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35
10. Matveev V.B., Volkova M.I., Alborov S.V. et al. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):27–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35
10. Hillyer S.P., Bhayani S.B., Allaf M.E. et al. Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis. *Urology* 2013;81(1):93–7. DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.055
11. Panumatrassamee K., Autorino R., Laydner H. et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: a single institution comparative analysis. *Int J Urol* 2013;20(5):484–91. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03205.x
12. Zargar H., Bhayani S., Allaf M.E. et al. Comparison of perioperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy and open partial nephrectomy in patients with a solitary kidney. *J Endourol* 2014;28(10):1224–30. DOI: 10.1089/end.2014.0297
13. Benichou Y., Audenet F., Bensalah K. et al. Partial nephrectomy in solitary kidneys: comparison between open surgery and robotic-assisted laparoscopy on perioperative and functional outcomes (UroCCR-54 study). *World J Urol* 2023;41(2):315–24. DOI: 10.1007/s00345-022-04026-y
14. Beksac A.T., Okhawere K.E., Abou Zeinab M. et al. Robotic partial nephrectomy for management of renal mass in patients with a solitary kidney: can we expand the indication to T2 and T3 disease? *Minerva Urol Nephrol* 2022;74(2):203–8. DOI: 10.23736/S2724-6051.22.04671-7
15. Lane B.R., Novick A.C., Babineau D. et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008;179(3):847–51; discussion 852. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.050
16. Lane B.R., Derweesh I.H., Kim H.L. et al. Presurgical sunitinib reduces tumor size and may facilitate partial nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(3):112.e15–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.009
17. Hellenthal N.J., Underwood W., Penetrante R. et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184(3):859–64. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.041
18. Silberstein J.L., Millard F., Mehrazin R. et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010;106(9):1270–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09357.x
19. Gorin M.A., Ekwenna O., Soloway M.S., Ciancio G. Dramatic reduction in tumor burden with neoadjuvant sunitinib prior to bilateral nephron-sparing surgery. *Urology* 2012;79(2):e11. DOI: 10.1016/j.urology.2011.04.018
20. Tochigi K., Funahashi Y., Mori A. et al. Pre-surgical sunitinib treatment enabling nephron-sparing surgery in a patient with renal cell carcinoma in a solitary kidney. *Nagoya J Med Sci* 2019;81(2):337–40. DOI: 10.18999/nagjms.81.2.337
21. Powers M.K., Sartor O., Lee B.R. Neoadjuvant tyrosine kinase downstaging of T2 renal cell carcinoma in solitary kidney before robotic partial nephrectomy. *J Endourol Case Rep* 2015;1(1):47–9. DOI: 10.1089/cren.2015.0005
22. Rini B.I., Plimack E.R., Takagi T. et al. A phase II study of pazopanib in patients with localized renal cell carcinoma to optimize preservation of renal parenchyma. *J Urol* 2015;194(2):297–303. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.096
23. Hakimi K., Campbell S.C., Nguyen M.V. et al. PADRES: a phase 2 clinical trial of neoadjuvant axitinib for complex partial nephrectomy. *BJU Int* 2024;133(4):425–31. DOI: 10.1111/bju.16217
24. Weisbrod A.J., Atwell T.D., Frank I. et al. Percutaneous cryoablation of masses in a solitary kidney. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(6):1620–5. DOI: 10.2214/AJR.09.2978

25. Bhindi B., Mason R.J., Haddad M.M. et al. Outcomes after cryoablation *versus* partial nephrectomy for sporadic renal tumors in a solitary kidney: a propensity score analysis. *Eur Urol* 2018;73(2):254–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.009
26. Haber G.P., Lee M.C., Crouzet S. et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy *vs* laparoscopic cryoablation. *BJU Int* 2012;109(1):118–24. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10287.x
27. Yasuda Y., Zhang J.H., Attawettayanon W. et al. Comprehensive management of renal masses in solitary kidneys. *Eur Urol Oncol* 2023;6(1):84–94. DOI: 10.1016/j.euo.2022.11.004
28. Siva S., Ali M., Correa R.J.M. et al. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol* 2022;23(12):1508–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00656-8
29. Correa R.J.M., Louie A.V., Staehler M. et al. Stereotactic radiotherapy as a treatment option for renal tumors in the solitary kidney: a multicenter analysis from the IROCK. *J Urol* 2019;201(6):1097–104. DOI: 10.1097/JU.000000000000111
30. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Ball M.W. et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol* 2015;68(3):408–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.001
31. Roussel E., Laenen A., Bhindi B. et al. Predicting short- and long-term renal function following partial and radical nephrectomy. *Urol Oncol* 2023;41(2):110.e1–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.10.006

Вклад авторов

С.Б. Петров: внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; И.В. Зятчин: идея публикации, анализ и интерпретация данных, обработка материала, написание текста статьи;

С.А. Рева: научное руководство, анализ данных, научное редактирование.

Authors' contributions

S.B. Petrov: making significant changes to the manuscript in order to improve scientific value of the article, final article approval;

I.V. Zyatchin: article idea, material processing, article writing, data analysis and interpretation;

S.A. Reva: scientific supervision, data analysis, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

И.В. Зятчин / I.V. Zyatchin: <https://orcid.org/0000-0003-2587-0902>

С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

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: 01.05.2024. Принята к публикации: 12.07.2024. Опубликовано онлайн: 21.11.2024.

Article submitted: 01.05.2024. Accepted for publication: 12.07.2024. Published online: 21.11.2024.

Трансартериальная эмболизация почечно-клеточного рака (современный обзор)

С.В. Попов¹⁻³, Р.Г. Гусейнов^{1,2,4}, С.Г. Винцовский¹, А.В. Алхазышвили¹, К.В. Сивак¹, В.В. Перепелица^{1,2}, Р.О. Грушевский¹, И.О. Шмидт¹, Н.С. Буненков^{1,5,6}, Т.А. Лелявина¹

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

²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 37;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов r.guseynov@spbu.ru

В настоящее время почечно-клеточный рак – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований, основным методом лечения которого является хирургическое вмешательство. В ряде случаев оперативное лечение может сопровождаться ухудшением почечной функции, что диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения. В данном обзоре рассматриваются возможности минимально инвазивной, рентгенохирургической процедуры – трансартериальной эмболизации почечных артерий при лечении почечно-клеточного рака. Приводятся варианты выполнения этой процедуры и показания к ним, анализируются результаты применения трансартериальной эмболизации почечных артерий при почечно-клеточном раке, описываются возможные осложнения. Обозначены преимущества метода. Актуализируется необходимость дальнейших широкомасштабных научных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности трансартериальной эмболизации почечной артерии при почечно-клеточном раке.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, трансартериальная эмболизация, химиоэмболизация

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Винцовский С.Г. и др. Трансартериальная эмболизация почечно-клеточного рака (современный обзор). Онкоурология 2024;20(3):152–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-152-158>

Transarterial embolization of renal cell carcinoma (modern review)

S.V. Popov¹⁻³, R.G. Guseynov^{1,2,4}, S.G. Vintskovskiy¹, A.V. Alkhazishvili¹, K.V. Sivak¹, V.V. Perepelitsa^{1,2}, R.O. Grushevskiy¹, I.O. Shmidt¹, N.S. Bunenkov^{1,5,6}, T.A. Lelyavina¹

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

²Saint Petersburg Medical-Social Institute; Lit. A, 72 Kondratyevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 37 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁴Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁶V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Ruslan Guseynovich Guseynov r.guseynov@spbu.ru

Currently, renal cell carcinoma is one of the most common malignant neoplasms, the main treatment method of which is surgery. However, surgical treatment in some cases may be accompanied by deterioration of renal function, which dictates the need to search for alternative treatment methods. This review examines the possibilities of a minimally

invasive, radiosurgical procedure – transarterial embolization of the renal arteries in the treatment of renal cell carcinoma. Options for performing this procedure and indications for them are given, the results of using transarterial embolization of the renal arteries for renal cell carcinoma are analyzed, and possible complications are described. The advantages of the method are indicated. The need for further large-scale scientific research devoted to studying the effectiveness and safety of transarterial embolization of the renal artery for renal cell carcinoma is urgent.

Keywords: renal cell carcinoma, transarterial embolization, chemoembolization

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Vintskovskiy S.G. et al. Transarterial embolization of renal cell carcinoma (modern review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):152–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-152-158>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным типом злокачественных новообразований мочеполовой системы, составляя более 90 % случаев рака почки (РП) [1, 2]. Заболеваемость ПКР существенно возросла за последние десятилетия и продолжает увеличиваться, что во многом обусловлено совершенствованием диагностических визуализирующих и морфологических тестов. Несмотря на рост общей заболеваемости за последние годы, особенно в развитых странах, смертность от ПКР существенно снизилась благодаря ранней диагностике и своевременной терапии [3]. В то же время у пациентов достаточно часто встречаются местно-распространенные формы ПКР и отдаленные метастазы [4]. Так, в России в 2022 г. РП III стадии составил 14 % из числа впервые выявленных злокачественных новообразований, а РП IV стадии – 18,7 % [5].

Основным методом лечения ПКР на сегодняшний день является хирургическое вмешательство. При этом в случае ранних локализованных стадий предпочтительным методом лечения считается парциальная (частичная) нефрэктомия (резекция почки), а при наличии крупных и центрально расположенных опухолей показана радикальная нефрэктомия [6]. Однако хирургическое лечение при ПКР в долгосрочной перспективе может отрицательно влиять на функцию почек и выживаемость пациентов [7, 8]. Ввиду этого интерес исследователей вызывают консервативные и минимально инвазивные нефросберегающие методы лечения (лапароскопическая, роботизированная частичная нефрэктомия, криотерапия, радиочастотная абляция) [2, 9]. Однако при сопоставимых с хирургическим лечением показателях выживаемости пациентов данные методы сопровождаются большей частотой местных рецидивов, а также достаточно высоким риском таких осложнений, как кровотечение из почечных сосудов, образование абсцесса и др. [10]. Поэтому на сегодняшний день поиск эффективных органосохраняющих методов лечения ПКР является актуальной задачей в онкоурологической практике.

Цель исследования – изучить возможности трансартериальной эмболизации (ТАЭ) при лечении ПКР.

Материалы и методы

В поисковых базах Pubmed, Google Scholar, Springer, Elibrary на русском и английском языках выполнен поиск современной литературы, посвященной применению ТАЭ при ПКР. Для поиска использовали ключевые слова: почечно-клеточный рак, трансартериальная эмболизация, химиоэмболизация, renal cell carcinoma, transarterial embolization, chemoembolization.

Критерии включения в обзор: ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, систематические обзоры, метаанализы по анализируемой теме. Критерии исключения: тезисы конференций, описания клинических случаев, письма в редакцию журналов; диссертационные работы. В настоящий обзор включены 42 публикации.

Результаты и обсуждение

Впервые эмболизация почечных артерий была выполнена в 1969 г. A.F. Lalli и соавт. в экспериментальном исследовании у собак [11]. В клинической практике данный метод первыми использовали L.E. Almgård и соавт. в 1973 г. у пациента с опухолью почки [12]. ТАЭ представляет собой минимально инвазивную рентгенохирургическую процедуру, предполагающую окклюзию почечной артерии, которая вследствие нарушения кровоснабжения приводит к развитию острого ишемического некроза ткани новообразования [13, 14]. В качестве эмболизирующих агентов на сегодняшний день используются спирали, спирты, кровоостанавливающие губки, цианоакриловые клеи, микросферы и др. [15, 16].

Результаты исследований свидетельствуют, что применение ТАЭ позволяет снизить риск кровотечения во время операции, уменьшить объем опухолевой ткани и предотвратить ее дальнейший рост, а также снизить частоту рецидивов заболевания [17–19]. Имеются данные о стимуляции иммунного противоопухолевого ответа после ТАЭ за счет попадания в кровоток значительного количества антигенов при гибели опухолевых клеток [17, 20]. Так, изучение иммунного статуса у пациентов с опухолью почки размером >7 см ($T \geq 2$) показало, что процедура ТАЭ снижает супрессивное действие неопластических клеток на иммунную систему,

приводит к нормализации нарушенного соотношения субпопуляций лимфоцитов (CD4, CD8) и усиливает противовоспалительный ответ, повышая уровень некоторых цитокинов — интерлейкина 10 и интерлейкина 1RA [21].

Выделяют 2 варианта ТАЭ. При суперселективной эмболизации перекрываются отдельные ветви почечной артерии, что целесообразно при поражении обеих почек, наличии выраженной почечной недостаточности [22, 23]. Тотальная эмболизация предполагает полную окклюзию просвета почечной артерии. Такой вариант чаще проводится, если планируется радикальная нефрэктомия или же при паллиативном характере процедуры. Нередко ТАЭ при лечении ПКР дополняется регионарной химиотерапией (химиоэмболизация), когда в почечные сосуды вводят химиопрепараты в высокой концентрации, которые ингибируют рост опухоли [24, 25].

Следует отметить, что на начальном этапе основным показанием к применению ТАЭ при РП было купирование массивной гематурии. Однако по мере накопления клинического опыта показания были расширены и ТАЭ стала применяться при лечении метастатического РП, у пациентов с нерезектабельной опухолью, при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству [20]. Более того, для пациентов с РП и выраженной коморбидной патологией, у которых имеют место высокий анестезиологический риск и противопоказания к хирургическому лечению, ТАЭ почечных артерий является методом выбора, поскольку позволяет уменьшить клинические проявления заболевания, продлить жизнь больного и повысить качество его жизни [26]. В настоящее время ТАЭ при ПКР применяется в основном в следующих ситуациях [20]:

- в качестве паллиативной процедуры при далеко зашедших стадиях ПКР для купирования выраженной гематурии и болей в поясничной области;
- эмболизация крупных, высоковаскуляризованных новообразований перед хирургическим лечением;
- эмболизация метастазов с высокой васкуляризацией (например, метастазов в позвонках).

В то же время следует отметить, что крупных проспективных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности ТАЭ у пациентов с ПКР, в последние годы не проводилось.

В систематическом обзоре и метаанализе 9 исследований изучено влияние ТАЭ в монорежиме у пациентов с ПКР на такие симптомы, как боль и гематурия, которые были выявлены у 60 из 237 больных [27]. После ТАЭ боль уменьшилась у 98,3 %, а гематурия — у 95 % пациентов. Медиана выживаемости пациентов варьировалась от 1 до 39 мес, но только в одном исследовании сообщалось о выживаемости без прогресси-

рования 10,5 мес. Еще в одном исследовании было продемонстрировано статистически значимое увеличение общей выживаемости при ТАЭ по сравнению с таковой у пациентов, не подвергавшихся ТАЭ ($p = 0,02$). Уменьшение размера опухоли было достигнуто у 34,7 % пациентов. Нежелательные явления при ТАЭ включали лихорадку (48,5 %), боль в боку (30,4 %), тошноту (24,5 %), гематурию (5,1 %), артериальную гипертензию (5,1 %), снижение скорости клубочковой фильтрации (2,5 %), гематомы (2,5 %) и кишечную непроходимость (1,3 %).

Y. Vi и соавт. изучили эффективность и безопасность химиоэмболизации с применением шариков, нагруженных доксорубицином, у 35 пациентов с неоперабельным ПКР. В 21 случае предварительно была проведена трансартериальная инфузия цисплатина или оксалиплатина. Медиана наблюдения составила 9,0 (1,8–43,6) мес. Авторы продемонстрировали, что химиоэмболизация с применением шариков, нагруженных доксорубицином, эффективна и не сопровождается серьезными побочными эффектами. Частота объективного ответа составила 47,1; 94,1 и 29,0 % через 1, 3 и 6 мес после химиоэмболизации соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования равнялась 21,4 мес, а показатели выживаемости без прогрессирования через 3, 6 и 12 мес составили 84,7; 73,7 и 62,3 % соответственно. Смертельных исходов, связанных с лечением, или тяжелых нежелательных явлений не было. У 1 пациента была отмечена гематурия, потребовавшая введения гемостатиков; в 3 случаях наблюдалась умеренная лихорадка продолжительностью 2–3 дня, купированная физическим охлаждением [28].

В работе A. Karalli и соавт. продемонстрирован лучший циторедуктивный эффект химиоэмболизации по сравнению с ТАЭ почечной артерии у больных ПКР, которым была показана нефросберегающая операция или радикальная нефрэктомия. Трансартериальная химиоэмболизация ($n = 6$) приводила к значительно более высокой степени некроза опухоли по сравнению с ТАЭ ($n = 5$) — 88,3 % против 29,4 % соответственно при оценке по данным компьютерной томографии ($p = 0,018$). Гистопатологическая оценка продемонстрировала аналогичные результаты: средняя степень некроза при химиоэмболизации была 87,5 %, при ТАЭ — 26 % ($p = 0,016$) [25].

Как уже упоминалось, процедура ТАЭ может применяться на этапе подготовки к хирургическому лечению ПКР. Особенно это касается категории пациентов, имеющих злокачественное новообразование в единственной или единственной функционирующей почке, а также с двусторонним опухолевым поражением почек, так как в этих случаях имеется высокий риск потери функции почки или функциональной недостаточности почки после хирургического лечения [29].

Оптимальной тактикой ведения таких пациентов является применение суперселективной ТАЭ почечной артерии с последующей лапароскопической резекцией почки [30].

Помимо уменьшения васкуляризации опухоли и минимизации интраоперационной кровопотери предоперационная ТАЭ почечной артерии позволяет сократить время операции, а также приводит к формированию четко отграниченной зоны некроза, что может служить ориентиром при резекции опухоли [31, 32]. Кроме этого, применение ТАЭ перед хирургическим вмешательством способствует сохранению функции почек после частичной нефрэктомии. Стандартно во время операции пережимается основной ствол почечной артерии во избежание сильной кровопотери, однако при этом развивается ишемия почки, что впоследствии может отрицательно сказываться на ее функции [33]. Применение селективной ТАЭ позволяет избежать этого.

Оптимальные сроки проведения хирургического лечения после ТАЭ не определены. Так, по данным Е.С. Çelebioğlu и соавт., при костных метастазах ПКР хирургическое вмешательство предпочтительно выполнять в течение 1 дня после ТАЭ, поскольку именно в этом случае удастся добиться минимальной интраоперационной кровопотери по сравнению с проведением операции в сроки от 1 до 7 дней [34].

Схожие данные были представлены S. Kato и соавт., которые предлагают по возможности проводить операцию в 1 день с ТАЭ. Авторы показали, что среди пациентов с тотальной ТАЭ при ПКР с костными метастазами интраоперационная кровопотеря, а также потребность в периоперационном переливании крови были значительно меньше у пациентов, которым операция проводилась в тот же день, что и эмболизация, по сравнению с теми, кому операция была выполнена на следующий день: объем кровопотери составил 433 ± 376 мл против 1012 ± 974 мл ($p = 0,01$), а потребность в переливании — $1,5 \pm 1,7$ ед. против $4,2 \pm 4,1$ ед. ($p = 0,04$) соответственно [35].

Однако, несмотря на достаточно большое число сообщений о положительном опыте применения предоперационной ТАЭ, имеются и противоположные данные. Так, в недавнем ретроспективном исследовании S. Koob и соавт. не выявлено преимуществ предоперационной эмболизации при костных метастазах ПКР. Авторы отметили, что у пациентов, которым была проведена эмболизация, наблюдалось статистически значимое увеличение интраоперационной кровопотери, потребности в инфузионной терапии и переливании эритроцитов по сравнению с группой пациентов, которым не выполнялась эмболизация почечной артерии [36].

При невозможности хирургического лечения ПКР применяется сочетание ТАЭ с другими терапевтичес-

кими методами, в частности с радиочастотной абляцией [37]. Такой подход у пациентов с ПКР T1a со сложной локализацией, T1b или T2 не сопровождается ухудшением функции почек и позволяет свести к минимуму осложнения [38, 39].

Согласно результатам ретроспективного исследования A. Kobe и соавт., комбинированное лечение с помощью селективной ТАЭ и чрескожной абляции крупной (>3 см) центрально расположенной опухоли почки позволяет достичь отличных онкологических отдаленных результатов. При наблюдении 11 пациентов с ПКР, имеющих противопоказания к хирургическому лечению, в течение $5,2 \pm 2,5$ года уровень контроля над первичной и вторичной локальной опухолью составил 82 и 100 % соответственно. Не было изменений в уровнях креатинина сыворотки и скорости клубочковой фильтрации по сравнению со значениями до лечения [40].

Схожие данные получены S. LaRussa и соавт. при наблюдении в течение 419,5 (27–747) дня 11 пациентов со средним размером опухоли почки 4,5 см, перенесших ТАЭ в комбинации с микроволновой абляцией. Не зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания [41].

Ш.Х. Ганцев и соавт. описали собственный успешный опыт сочетанного использования ТАЭ почечной артерии с последующей таргетной терапией у 22 пациентов с РП IV стадии. Продолжительность жизни 6 пациентов с метастазами в костях скелета составила $16,4 \pm 2,1$ мес; время дожития 15 пациентов, получивших ТАЭ почечной артерии, нефрэктомию и таргетную терапию, равнялось $41,7 \pm 15,3$ мес; у 1 пациентки с двусторонним поражением почек продолжительность жизни составляет более 10 лет [42].

Несмотря на то что метод ТАЭ малоинвазивный и в целом хорошо переносится пациентами, одним из наиболее частых осложнений процедуры является постэмболизационный синдром, который чаще развивается при тотальной ТАЭ, проявляется болью в пояснице и лихорадкой, купируется, как правило, на 2–3-и сутки на фоне противовоспалительной, анальгетической, антипиретической и инфузионной терапии. В упомянутом выше исследовании [42] постэмболизационный синдром был диагностирован у 13 пациентов с тотальной ТАЭ почечной артерии.

Таким образом, по данным литературы, можно выделить следующие преимущества ТАЭ при лечении ПКР:

- устранение симптомов (боль и гематурия);
- уменьшение размера опухоли;
- снижение объема интраоперационной кровопотери;
- возможность сохранения функции почки при частичной нефрэктомии;
- снижение радикальности лечения: у ряда пациентов после ТАЭ почечной артерии хирургический

план может быть изменен в пользу лапароскопии вместо открытой операции или в пользу резекции почки вместо радикальной нефрэктомии;

- уменьшение продолжительности операции;
- повышение продолжительности и качества жизни больных с IV стадией заболевания.

Заключение

Трансартериальная эмболизация является эффективной малоинвазивной процедурой с благоприятным профилем безопасности у пациентов с ПКР, которая позволяет добиться локального контроля над опухо-

лью. ТАЭ может быть применена перед хирургическим вмешательством в целях повышения его эффективности или использована как паллиативная процедура при крупных неоперабельных опухолях, преимущественно с интенсивными кровотечениями и/или болями. Процедура может использоваться на разных стадиях ПКР и выполняться в комбинации с другими методами лечения. Однако сведения об эффективности ТАЭ при лечении пациентов с ПКР противоречивы и основаны на небольшом количестве наблюдений, что требует проведения более масштабных проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Bahadoram S., Davoodi M., Hassanzadeh S. et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol* 2022;39(3):2022–vol3.
3. Medina-Rico M., Ramos H.L., Lobo M. et al. Epidemiology of renal cancer in developing countries: review of the literature. *Can Urol Assoc J* 2018;12(3):154–62. DOI: 10.5489/cuaj.4464
4. Vasudev N.S., Wilson M., Stewart G.D. et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ* 2020;10(5):e035938. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035938
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
6. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056
7. Lee M., Wang Q., Wanchoo R. et al. Chronic kidney disease in cancer survivors. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28(5):469–76.e1. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.10.007
8. Wood A.M., Benidir T., Campbell R.A. et al. Long-term renal function following renal cancer surgery: historical perspectives, current status, and future considerations. *Urol Clin North Am* 2023;50(2):239–59. DOI: 10.1016/j.ucl.2023.01.004
9. Hora M., Eret V., Trávníček I. et al. Surgical treatment of kidney tumors – contemporary trends in clinical practice. *Cent European J Urol* 2016;69(4):341–6. DOI: 10.5173/cej.2016.845
10. Cho S., Kang S.H. Current status of cryotherapy for prostate and kidney cancer. *Korean J Urol* 2014;55(12):780–8. DOI: 10.4111/kju.2014.55.12.780
11. Lalli A.F., Peterson N., Bookstein J.J. Roentgen-guided infarctions of kidneys and lungs. A potential therapeutic technic. *Radiology* 1969;93(2):434–5. DOI: 10.1148/93.2.434
12. Almgård L.E., Fernström I., Haverling M., Ljungqvist A. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol* 1973;45(5):474–9. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1973.tb06806.x
13. Melchiorre F., Patella F., Pescatori L. et al. DEB-TACE: a standard review. *Fut Oncol* 2018;14(28):2969–84. DOI: 10.2217/fon-2018-0136
14. Gao X., Chen Z., Chen Z. et al. Visualization and evaluation of chemoembolization on a 3D decellularized organ scaffold. *ACS Biomater Sci Eng* 2021;7(12):5642–53. DOI: 10.1021/acsbomaterials.1c01005
15. Jonasch E. Updates to the management of kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(5S):639–41. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0039
16. Dabestani S., Marconi L., Kuusk T., Bex A. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol* 2018;36(12):1953–9. DOI: 10.1007/s00345-018-2338-z
17. Reitz M., Mende K.C., Cramer C. et al. Surgical treatment of spinal metastases from renal cell carcinoma-effects of preoperative embolization on intraoperative blood loss. *Neurosurgical Rev* 2018;41:861–7. DOI: 10.1007/s10143-017-0935-8
18. Ratasvuori M., Sillanpää N., Wedin R. et al. Surgery of non-spinal skeletal metastases in renal cell carcinoma: No effect of preoperative embolization? *Acta Orthopaedica* 2016;87:183–8. DOI: 10.3109/17453674.2015.1127726
19. Mohakud S., Tripathy S., Bag N.D., Mishra N. Multidisciplinary management of solitary hypervascular metastatic recurrence of renal cell carcinoma presenting with pathological femoral fracture. *BMJ Case Rep* 2021;14(11):e245422. DOI: 10.1136/bcr-2021-245422
20. Zielinski H., Syrylo T., Szmigielski S. Renal artery embolization in treatment of renal cancer with emphasis on response of immune system. In: Jindong Chen (editor) *Renal Tumor*. London: IntechOpen; 2013. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/42633>. DOI: 10.5772/54116
21. Syrylo T. Influence of renal artery embolization on efficacy of immune system in patients with renal cancer [In Polish]. D.M.Sc. thesis. Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland, 2012. 90 p.
22. Bouvier A., Besnier L., Paisant A. et al. Blue dye embolization of renal tumor: a new technique to improve tumor localization during laparoscopic partial nephrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30(3):299–303. DOI: 10.1089/lap.2019.0686
23. Максимов А.В., Мартов А.Г., Иванов П.М. др. Безопасность суперселективной баллонной эмболизации сегментарной почечной артерии при резекции почки. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):79–83. Maksimov A.V., Martov A.G., Ivanov P.M. et al. Safety of superselective balloon embolization of the segmental renal artery during partial nephrectomy. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(3):79–83. (In Russ.).
24. Максимов А.В., Иванов П.М., Иванова Ф.Г., Неустров П.А. Противорецидивная таргетная химиоэмболизация — дополнение

- к резекции рака почки. Якутский медицинский журнал 2021;(1):33–6.
Maksimov A.V., Ivanov P.M., Ivanova F.G., Neustroev P.A. Anti-relapse targeted chemoembolization as an adjunct to kidney cancer resection. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakutsk Medical Journal 2021;(1):33–6. (In Russ.).
25. Karalli A., Ghaffarpour R., Axelsson R. et al. Transarterial chemoembolization of renal cell carcinoma: a prospective controlled trial. J Vasc Interv Radiol 2017;28(12):1664–72. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.08.001
 26. Карпов В.К., Камалов Д.М., Шапаров Б.М. и др. Суперселективная эмболизация почечной артерии в качестве монотерапии рака почки у пациентов с высоким анестезиологическим риском. Хирургическая практика 2021;(4):61–7. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-4-61-67
Karpov V.K., Kamalov D.M., Shaparov B.M. et al. Superselective renal artery embolization as monotherapy for kidney cancer in a patient with high anesthetic risk. Khirurgicheskaya praktika 2021;(4):61–7. (In Russ.). DOI: 10.38181/2223-2427-2021-4-61-67
 27. Wright B., Johnson B.S., Vassar M. et al. Trans-arterial embolization of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Abdom Radiol (NY) 2022;47(6):2238–43. DOI: 10.1007/s00261-022-03502-8
 28. Bi Y., Shi X., Ren J. et al. Transarterial chemoembolization of unresectable renal cell carcinoma with doxorubicin-loaded CalliSpheres drug-eluting beads. Sci Rep 2022;12(1):8136. DOI: 10.1038/s41598-022-12334-x
 29. Андреев С.С., Титяев И.И., Неймарк Б.А., Василенко А.А. Ранние признаки нарушения функции единственной почки после нефрэктомии по поводу рака почки. Уральский медицинский журнал 2022;21(4):13–8.
Andreev S.S., Tityaev I.I., Neimark B.A., Vasilenko A.A. Early signs of dysfunction of a single kidney after nephrectomy for kidney cancer. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2022;21(4):13–8. (In Russ.).
 30. Асташов В.Л., Шаповалов В.В., Баланюк В.В. и др. Первый опыт суперселективной эмболизации артерий, кровоснабжающих опухоль, с последующей лапароскопической резекцией почки. Онкоурология 2021;17(3):30–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36
Astashov V.L., Shapovalov V.V., Balanyuk V.V. et al. First experience of superselective embolization of renal arteries supplying the tumor with subsequent laparoscopic kidney resection. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-30-36
 31. Tsuji Y., Miura H., Hirota T. et al. Transarterial ethiodised oil marking before CT-guided renal cryoablation: evaluation of tumour visibility in various renal cell carcinoma subtypes. Clin Radiol 2023;78(4):279–85. DOI: 10.1016/j.crad.2022.12.010
 32. Gunn A.J., Patel A.R., Rais-Bahrami S. Role of angioembolization for renal cell carcinoma. Curr Urol Rep 2018;19(10):76. DOI: 10.1007/s11934-018-0827-7
 33. Bravi C.A., Vertosick E., Benfante N. et al. Impact of acute kidney injury and its duration on long-term renal function after partial nephrectomy. Eur Urol 2019;76(3):398–403. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.040
 34. Çelebioğlu E.C., Bilgiç S., Merter A. et al. Scheduling surgery after transarterial embolization: does timing make any difference to intraoperative blood loss for renal cell carcinoma bone metastases? Diagn Interv Radiol 2021;27(6):740–5. DOI: 10.5152/dir.2021.21011
 35. Kato S., Hozumi T., Takaki Y. et al. Optimal schedule of preoperative embolization for spinal metastasis surgery. Spine (Phila Pa 1976) 2013;38(22):1964–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a46576
 36. Koob S., Schulze-Steinen H., Plöger M.M. et al. Preoperative embolization of renal cell carcinoma metastases to the bone prior to stabilization procedures does not result in reduction in intraoperative blood loss. Clin Exp Metastasis 2023;40(1):117–22. DOI: 10.1007/s10585-022-10195-2
 37. Wessendorf J., König A.M., Heers H., Mahnken A.H. Efficacy and safety of combined embolization and radiofrequency ablation in stage I renal cell carcinomas. Rofo 2022;194(9):1020–5. DOI: 10.1055/a-1770-4724
 38. Salei A., Raymond M., Savage C. et al. Transarterial embolization of T1b and T2a renal cell carcinoma prior to percutaneous cryoablation: a retrospective comparative study. Abdom Radiol (NY) 2023;48(2):773–9. DOI: 10.1007/s00261-022-03755-3
 39. Sommer C.M., Pallwein-Prettner L., Vollherbst D.F. et al. Transarterial embolization (TAE) as add-on to percutaneous radiofrequency ablation (RFA) for the treatment of renal tumors: Review of the literature, overview of state-of-the-art embolization materials and further perspective of advanced image-guided tumor ablation. Eur J Radiol 2017;86:143–62. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.10.024
 40. Kobe A., Tselikas L., Deschamps F. et al. Thermal ablation combined with selective transarterial embolization of centrally located renal cell carcinomas measuring 3 cm or larger. Cardiovasc Intervent Radiol 2022;45(3):371–9. DOI: 10.1007/s00270-021-03036-4
 41. LaRussa S., Vanden Berg R.W., Craig K.M. et al. Is there a role for combination, single-session selective transarterial embolization and microwave ablation for large renal masses? Cardiovasc Intervent Radiol 2020;43(10):1468–73. DOI: 10.1007/s00270-020-02568-5
 42. Ганцев Ш.Х., Юн В., Жумагулова А.К. и др. Эмболизация почечной артерии в комбинированном лечении больных раком почки IV стадии. Креативная хирургия и онкология 2020;10(3):205–11. DOI: 10.24060/2076-3093-10-3-205-211
Gantsev Sh.H., Yun V., Zhumagulova A.K. et al. Renal artery embolization in the combined treatment of patients with stage IV kidney cancer. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology 2020;10(3):205–11. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-10-3-205-211

Вклад авторов

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов: разработка дизайна исследования;
С.Г. Винцовский, А.В. Алхазисвили, Р.О. Грушевский, И.О. Шмидт: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
К.В. Сивак, В.В. Перепелица: написание текста статьи;
Н.С. Буненков, Т.А. Лелявина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Popov, R.G. Guseynov: developing the research design;
S.G. Vintskovskiy, A.V. Alkhazishvili, R.O. Grushevskiy, I.O. Shmidt: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa: article writing;
N.S. Bunenkov, T.A. Lelyavina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

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>
С.Г. Винцовский / S.G. Vintsovskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7717-4285>
А.В. Алхазисвили / A.V. Alkhazishvili: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6786>
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>
Р.О. Грушевский / R.O. Grushevskiy: <https://orcid.org/0009-0006-9032-7729>
И.О. Шмидт / I.O. Shmidt: <https://orcid.org/0000-0003-0653-6757>
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.

Системы поддержки принятия решений в диагностике урологических заболеваний

А.О. Васильев¹⁻³, А.В. Говоров^{1,2}, П.А. Арутюнян^{1,3}, Ю.А. Ким², А.Л. Саруханян¹, Д.Ю. Пушкар^{1,2}

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Павел Арменович Арутюнян dr.p.arutyunyan@gmail.com

Необходимость обработки большого объема данных привела к созданию программного обеспечения, способного улучшить и облегчить работу медицинских сотрудников. Системы поддержки принятия решений (СППР) сегодня используются во многих отраслях медицины как на амбулаторном, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи, помогая клиницистам в выборе тактики лечения и ведения каждого конкретного пациента. Данные системы способны в определенной степени улучшать результаты лечебно-диагностического процесса. Внедрение СППР в клиническую практику показало немало преимуществ в снижении частоты постановки ошибочных диагнозов и, как следствие, риска врачебных ошибок. Наряду с этим СППР могут иметь ряд недостатков. Так, врачи могут рассматривать их как угрозу своей «клинической автономии», а внедрение и последующее обслуживание СППР могут быть достаточно дорогостоящими. Предпосылкой к созданию СППР следует считать искусственный интеллект, который все чаще применяется не только для диагностики, но и для лечения и прогнозирования исходов при различных заболеваниях. Активное развитие искусственного интеллекта отмечено практически во всех отраслях медицины. Несистематический обзор имеющейся литературы, опубликованной в период с 2012 по 2022 г. показал, что применение СППР в диагностике рака предстательной железы имеет большой потенциал в клинической практике, поскольку помогает как в выборе метода лечения, так и в планировании хода дальнейшей операции.

Ключевые слова: системы поддержки принятия врачебных решений, искусственный интеллект, эффективность, диагностика урологических заболеваний, заболевания предстательной железы

Для цитирования: Васильев А.О., Говоров А.В., Арутюнян П.А. и др. Системы поддержки принятия решений в диагностике урологических заболеваний. Онкоурология 2024;20(3):159–67.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-159-167>

Decision support systems in the diagnosis of urological diseases

A.O. Vasilyev¹⁻³, A.V. Govorov^{1,2}, P.A. Arutyunyan^{1,3}, Yu.A. Kim², A.L. Sarukhanyan¹, D.Yu. Pushkar^{1,2}

¹Department of Urology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Contacts: Pavel Armenovich Arutyunyan dr.p.arutyunyan@gmail.com

The need to process large amounts of data has led to the creation of software that can improve and facilitate the work of medical staff. Decision support systems (DSS) are now used in many branches of medicine both at the outpatient and inpatient stages of medical care, helping clinicians to choose the tactics of treatment and management of each individual patient. These systems to a certain extent can improve treatment results and diagnostic process. The introduction of DSS in clinical practice has shown many advantages in reducing the frequency of misdiagnosis and, consequently, the risk

of medical errors. At the same time, DSS can have a number of disadvantages. For example, physicians may view them as a threat to their “clinical autonomy”, and the implementation and subsequent maintenance of DSS can be quite costly. Artificial intelligence, which is increasingly being used not only for diagnosis, but also for treatment and prediction of outcomes in various diseases, should be considered as a prerequisite for the creation of DSS. Active development of artificial intelligence has been noted in almost all branches of medicine. A non-systematic review of the available literature published in the period between 2012 and 2022 has shown that the application of AI in prostate cancer diagnosis has great potential in clinical practice, as it helps both in the choice of treatment method and in planning the course of further surgery.

Keywords: medical decision support systems, artificial intelligence, efficiency, diagnostics of urological diseases, prostate diseases

For citation: Vasilyev A.O., Govorov A.V., Arutyunyan P.A. et al. Decision support systems in the diagnosis of urological diseases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):159–67. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-159-167>

Введение

Системы поддержки принятия решений (СППР) впервые были использованы на практике для управления бизнесом, где показали свою очевидную эффективность, что позволило позже путем модификации внедрить их в клиническую практику лечебных учреждений. Искусственный интеллект (ИИ) — это термин, применяемый в вычислительной технике для описания способности компьютерной программы выполнять задачи, поставленные специалистом, такие как обсуждение, рассуждение и обучение. Он также включает такие процессы, как адаптация, сенсорное понимание и взаимодействие. Проще говоря, традиционные вычислительные алгоритмы — это программы, которые следуют набору правил и последовательно выполняют одну и ту же задачу. С другой стороны, ИИ изучает правила (функции) посредством обучения (вводных) данных. В скором будущем ИИ сможет внести значительные изменения в систему здравоохранения, используя огромное количество цифровых данных, собранных во время диагностики и/или лечения пациентов, для разработки новых концептуальных решений [1].

Искусственный интеллект — область информатики, которая использует вычислительные мощности компьютера, имитируя мыслительный процесс человека. Машинное обучение является неотъемлемой частью ИИ и, применяя статистические модели, способно осуществлять действия без набора явных команд [2]. Глубокое обучение — это подкласс машинного обучения, в котором используются искусственные нейронные сети (ИНС) [3].

На практике ИИ обычно реализуется как система, состоящая как из программного, так и из аппаратного обеспечения. С точки зрения программного обеспечения ИИ в основном связан с алгоритмами. ИНС — это концептуальная основа для разработки алгоритмов ИИ. Это «модель человеческого мозга», состоящая из алгоритмов в определенной последовательности,

соединенных взвешенными коммуникационными каналами. В ходе своей работы ИИ использует различные алгоритмы для поиска сложных нелинейных связей в массивных наборах данных. Компьютерная программа учится, исправляя незначительные алгоритмические ошибки, тем самым повышая точность модели прогнозирования [4]. С аппаратной точки зрения ИИ в основном связан с реализацией алгоритмов нейронной сети на физической вычислительной платформе. Благодаря быстрому развитию программных и аппаратных технологий, ИИ стал применяться в различных технических областях, таких как сельское хозяйство, дорожное движение, всемирная сеть Интернет, робототехника и др. [5].

Основные области применения ИИ в биомедицине можно разделить на 4 категории. Первые 3 предназначены для эффективной обработки больших баз данных и обеспечения быстрого доступа для решения поставленных задач, связанных с оказанием медицинской помощи. Наиболее же остро потребность в скорейшей интеграции ИИ в биомедицину связана с диагностикой заболеваний — последней категорией применения ИИ. В последние десятилетия в этой области был сделан ряд интересных прорывов. Благодаря ИИ специалисты способны проводить более раннюю и точную диагностику различных заболеваний [6]. Один из основных классов диагностики основан на диагностике *in vitro* с использованием биосенсоров или биочипов. Например, экспрессия генов, которая является важным диагностическим инструментом, может быть проанализирована с помощью машинного обучения, в котором ИИ интерпретирует данные микрочипа для классификации и обнаружения аномалий [7, 8]. Новая точка приложения ИИ — классификация данных раковых микрочипов для диагностики рака [9], определившая основной вектор развития в диагностике и прогнозировании.

Другой важный класс диагностики заболеваний основан на обработке медицинских сигналов (одно-

мерных, например при электроэнцефалографии, электромиографии и электрокардиографии) и изображений (двумерных, например при ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии) [10]. Внедрение технологий ИИ в портативные ультразвуковые устройства позволяет сократить «кривую» обучения, особенно у начинающих специалистов. В дополнение ко всему прочему, по мнению S. Safdar и соавт., ИИ оказывает неоценимую помощь стандартным СППР, снижая нагрузку на персонал за счет повышения точности диагностики и облегчения принятия решений в выборе той или иной тактики лечения [11].

По мнению большинства авторов, применение ИИ может быть эффективно использовано в диагностике и лечении заболеваний органов мочеполовой системы [12–14].

Среди прочего СППР в урологии и онкоурологии могут включать:

- системы диагностической поддержки [14, 15], использующие разные методы визуализации и другие диагностические данные для выявления и последующей характеристики различных урологических и онкоурологических заболеваний, таких как, например, рак предстательной железы [16];
- системы планирования лечения, использующие данные конкретных пациентов для создания персонализированного плана лечения урологических и онкоурологических заболеваний [17, 18];
- номограммы ранней диагностики (в том числе с учетом показателей различных биомаркеров) и прогностические модели развития рецидива заболевания [19, 20];
- системы определения стадии онкологического заболевания [21];
- системы наведения на основе различных методов визуализации, позволяющие более точно проводить различные урологические процедуры, например биопсию предстательной железы [22].

Цель обзора — анализ опубликованной литературы относительно различных СППР в медицинской практике с оценкой будущих перспектив применения в контексте урологических заболеваний.

Материалы и методы

Нами проведен обзор имеющейся литературы с использованием наиболее авторитетных и релевантных баз данных, таких как PubMed, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Поисковый запрос включал сочетание и комбинацию следующих ключевых слов: «системы поддержки принятия врачебных решений», «искусственный интеллект», «эффективность», «диагностика урологических заболеваний», «заболевания предстательной железы». Кроме этого, были применены различные фильтры и ограничения, вклю-

чая язык публикаций (английский) и период публикации (начиная с 2012 до 2022 г. включительно).

Результаты поиска литературы были систематически оценены и проанализированы в целях выявления наиболее значимых и актуальных исследований, касающихся разработки СППР в диагностике урологических заболеваний. При этом учитывались методы исследования, клиническая значимость полученных результатов, а также последние достижения в области реализации СППР.

Результаты

Анализ публикационной активности существующих баз данных по искомым ключевым словам показал кратное увеличение научных статей в течение последних 20 лет. Неуклонный рост числа публикаций связан с несколькими факторами, главными из которых являются:

- стремительное развитие технологий в области ИИ, включая машинное обучение и глубокое обучение, позволяющих создавать более сложные и эффективные СППР;
- способность генерировать огромные объемы данных, включая анамнестические данные, изображения, данные генетических исследований и др.;
- переход к персонализированной медицине. СППР позволяют адаптировать подход к каждому пациенту на основе его характеристик;
- повышение точности диагностики и выбор наилучших стратегий лечения;
- заинтересованность медицинского сообщества в развитии и популяризации СППР.

Общая тенденция к росту числа публикаций по теме СППР свидетельствует о непрерывном развитии этой области и ее важности в современной медицине. В последние десятилетия СППР стали важным компонентом современной медицинской практики. Эти технологии, основанные на ИИ и анализе больших объемов данных, обеспечивают врачей и медицинский персонал неоценимой информацией и инструментами для принятия обоснованных решений в диагностике и лечении пациентов.

К одной из систем диагностической поддержки можно отнести программное обеспечение, произведенное Гарвардским университетом совместно с отделением радиологии и урологии Массачусетской больницы. Данный алгоритм использует каскадный принцип инициации 2 сверточных нейросетей, где каждая функциональная единица играет свою отдельную роль. Первая ИНС с помощью метода компьютерного зрения сортирует изображения, полученные при компьютерной томографии органов брюшной полости без контрастирования, выделяя те снимки, где присутствует мочевыделительная система. После этого вторая сверточная нейросеть обрабатывает

полученные от первого алгоритма снимки и, основываясь на своем опыте просмотра обучающей выборки из 535 клинических случаев, обнаруживает конкретные мочевыводящих путей. Дальнейший статистический анализ путем построения ROC-кривых показал, что площадь под кривой (AUC) для всех моделей обучения составляла 0,92–0,95. Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности, разработчики отмечают, что в случаях, когда размер камня не превышал 4 мм, встречались ложноотрицательные результаты, что может сильно повлиять на качество диагностики в отделениях неотложной помощи [23].

В работе A.D. Torshizi и соавт. был использован принцип построения модели из двух ИНС для прогнозирования тяжести течения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и формирования рекомендаций по ведению конкретного пациента. Каждую из этих задач выполнял отдельный алгоритм ИИ, однако обе системы имели одни и те же входные данные. В качестве проверки точности данной ИНС был проведен эксперимент, в ходе которого опытный врач-уролог обследовал 44 пациента с использованием предложенного технического решения. Согласно результатам при определении степени тяжести доброкачественной гиперплазии предстательной железы позиция врача полностью совпадала с вариантами, которые сообщала нейросеть, а также почти 90 % вариантов предложенной терапии совпадали с мнением эксперта. Создатели данного программного обеспечения считают, что подобные системы помогут минимизировать риски назначения неправильных методов лечения [24].

Одной из первых публикаций по исследованию ИИ в урологии следует считать работу D.J. Bagli и соавт., в которой ИНС анализировала данные пациентов, перенесших реконструктивные операции на лоханочно-мочеточниковом сегменте. Демографические, клинические, предоперационные и послеоперационные результаты радиологических исследований, результаты уродинамических показателей (при наличии) и данные о хирургическом вмешательстве использовались алгоритмом для прогнозирования сонографической картины в послеоперационном периоде. Результаты операции были классифицированы на 4 группы: значительное улучшение, улучшение, без изменений и ухудшение. В качестве тестовой выборки использовались данные о 16 пациентах, где анализ ИИ продемонстрировал 100 % чувствительность и специфичность метода. В связи с такими высокими показателями авторы приняли решение о проверке и валидации полученной модели с помощью сравнения ее с уравнением логистической регрессии. Данный метод статистического анализа был выбран в связи с предположением о наличии простой линейной зависимости между исходными данными, для обнаружения которых не требуется большого количества временных затрат

по сравнению с программированием алгоритма ИИ. Однако результаты 4 последовательных анализов логистической регрессии продемонстрировали гораздо меньшие показатели чувствительности и специфичности, опровергая высказанное ранее предположение [25].

Подобные сравнения результатов ИНС с моделями линейной регрессии часто применяются для проверки релевантности использования сложных вычислительных алгоритмов и исключения простых линейных связей среди входных данных [26].

Существует несколько попыток создания ИИ в целях помощи в планировании лечения пациентов как при гиперплазии предстательной железы [27], так и при мочекаменной болезни [28]. В 2019 г. T. Shabaniyan и соавт. были разработаны и оценены несколько моделей машинного обучения. В качестве входных данных алгоритмы использовали 26 параметров, которые включали не только такие характеристики, как возраст, пол, индекс массы тела, локализацию, плотность и размер конкрементов, но и данные, связанные с наличием сопутствующих заболеваний, анатомические особенности костей скелета, степень гидронефроза, предоперационные показатели гемоглобина крови и др. После обработки всех параметров ИИ проводил их сравнение со своей базой данных, куда были включены 254 ранее задокументированных клинических случая, и на выходе исследователи получали персонализированный прогноз результатов хирургического лечения. Разные алгоритмы машинного обучения предоставляли такую важную информацию, как вероятность избавления пациента от всех конкрементов за одну операцию и тип последующего лечебного воздействия. Чувствительность представленных моделей обучения составила 94,8; 85,2 и 95 % при прогнозировании результатов процедуры, риска установки внутреннего стента мочеточника после процедуры и переливания крови в послеоперационном периоде [17]. Похожая цель была достигнута в исследовании A. Aminsharif и соавт. В ходе исследования наличия резидуальных камней после чрескожной нефролитотрипсии у 146 пациентов полученные после обработки нейросетью исходные данные сравнивали с показателями таких номограмм, как Guy's Stone Score (GSS) и Clinical Research Office of Endourological Society (CROES). Согласно результатам исследования, чувствительность системы ИИ составила от 80 до 95,1 %. При этом AUC составила 0,915, что является значительно лучшим показателем, чем у номограмм GSS (0,615) и CROES (0,621) [29].

На данный момент в мировой литературе описано множество ИНС, относящихся к номограммам ранней диагностики. Среди них описаны алгоритмы, помогающие прогнозировать вероятность камнеобразования в мочевыводящей системе по исходным данным, включающим как различные лабораторные показатели,

наличие в анамнезе многих заболеваний и вредных привычек [30], так и конкретные генные модификации — цитохром CYP17, CDH-1, урокиназа и генный фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) [31]. В обоих случаях исследователи докладывают о более чем 97 % чувствительности прогностических методов. Также ИНС продемонстрировали свое превосходство в прогнозировании и диагностике почечной колики перед алгоритмами генетического анализа и таким статистическим методом, как логистическая регрессия. В работе С. Екен и соавт. описывается сравнение этих алгоритмов при обработке данных, включающих информацию о пациентах, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на почечную колику. Целями этого исследования было выявление скрытых взаимосвязей между возникновением острого состояния и данными анамнеза, а также подтверждение тезиса о целесообразности использования алгоритмов интеллектуального анализа данных. Согласно результатам исследования, точность диагностики с помощью ИИ имела чувствительность 94,9 %, специфичность 78,4 % при AUC 0,867, что, в свою очередь, превосходило результаты 2 алгоритмов генетического анализа и логистической регрессии (чувствительность — 67,6; 56,8; 95,5 %; специфичность — 76,47; 86,3; 47,1 %; AUC — 0,72; 0,715; 0,713 соответственно). В работе авторы подчеркнули, что современные методы сбора и анализа данных могут служить полезными инструментами для решения сложных клинических вопросов в отделениях неотложной помощи [32].

Среди множества систем ИИ, которые способны определять стадию онкологического заболевания, следует выделить несколько уникальных разработок. ИНС, созданная В. Baessler и соавт., использует принцип компьютерного зрения и обработки результатов компьютерной томографии и МРТ, полученных перед операцией, для предсказания вероятности обнаружения злокачественного процесса при гистологическом исследовании резецированных лимфатических узлов забрюшинного пространства. При проверке предсказанных нейросетью результатов на тестовой выборке из 80 клинических случаев было показано, что алгоритм сделал 4 (из 25) ложноотрицательных и 8 (из 36) ложноположительных заключений [33]. Данное исследование выгодно отличалось от предшествующего тем, что как в обучающую, так и в тестовую выборку попадали снимки, сделанные разными аппаратами [34]. С помощью подобных систем ИНС совместно с обработкой магнитно-резонансных изображений стало возможным стадирование рака мочевого пузыря [35].

Алгоритм, способный дифференцировать подтипы почечно-клеточного рака с помощью обработки и градации серого цвета в снимках кортико-медулярной фазы компьютерной томографии, был представлен в 2018 г. Проверку данного метода обследования также

проводили с помощью сравнения его результатов с гистологическим заключением после чрескожной биопсии почечной ткани. В эксперименте также сравнивали 2 разные модели обучения нейросетей, а по результатам тестов была показана 100 % специфичность [36]. Помимо описанного ранее алгоритма, Z. Feng и соавт. создали программное обеспечение для дифференцировки ангиомиолипомы почки с помощью компьютерной томографии. Данный метод также продемонстрировал высокие показатели специфичности и чувствительности (87,8 и 100 % соответственно при AUC 0,955) [37]. Широко распространенный метод обработки изображения с помощью нейросетей и анализа их качественного содержания использовался в нескольких описанных методиках диагностических цистоскопий, при которых ИНС успешно дифференцировали опухоли мочевого пузыря [38–40].

Для создания обучающей выборки своей нейросети Р. Ström и соавт. оцифровали предметные стекла с биоптатами предстательной железы 976 пациентов. На основе анализа гистологического материала по шкале Глисона была создана ИНС для автономного анализа биопсийного материала. Целью ИИ была не только верификация наличия рака в предложенных образцах, но и установка соответствующей степени дифференцировки обнаруженной опухоли. Чувствительность данного метода при проверке на новой тестовой выборке составила 97,7 % [41]. По данным ряда авторов, применение подобных систем помощи диагностики рака предстательной железы способно уменьшить нагрузку на специалистов [42, 43].

Обсуждение

Возможность применения ИИ в здравоохранении обсуждается на протяжении последних 2 десятилетий, однако только недавно научный мир стал работать над тем, чтобы использовать его истинный потенциал. Использование ИИ в СППР основано на его способности выявлять закономерности в больших наборах данных и применять алгоритм обучения для получения точных прогнозов. Вместе с тем, что объем данных делает эту задачу чрезвычайно сложной и трудоемкой для клиницистов, компьютерные системы доказали, что они справляются с поставленной задачей эффективно и точно. Кроме этого, такие процессы, как диагностика, классификация и определение стадии онкологического заболевания, требуют значительных временных ресурсов, и они в равной степени достаточно субъективны. Автоматизация этих процессов может помочь сохранить ресурсы и снизить уровень субъективности, повысив тем самым эффективность и точность диагностики и лечения пациентов с раком органов мочеполовой системы. Включение ИИ в линейку лечебно-диагностического поиска — один из способов успешного достижения этой цели.

Правильная классификация опухоли играет решающую роль в определении как прогноза, так и возможных вариантов лечения. Автоматизация этих процессов также может позволить клиницистам принимать более точные решения при лечении пациентов. Кроме того, это может помочь пациентам избежать побочных эффектов проводимой терапии. Таким образом, уменьшая субъективность, можно снизить заболеваемость и смертность онкологических больных при одновременном улучшении качества жизни.

По данным Национального института здоровья, алгоритмы на основе ИИ окажут значительное влияние на медицинскую визуализацию в течение следующего десятилетия [44].

Наряду с несомненными преимуществами, ряд специалистов указывает на отсутствие в настоящее время нормативных актов, регулирующих как саму деятельность ИИ, так и этическую сторону вопроса, связанную с раскрытием и возможной утечкой личных данных пациентов [45–47]. При отсутствии должного административного регулирования, по мнению R. Muhiyaddin и соавт., клиницист может попросту игнорировать программное обеспечение, способное облегчить повседневную деятельность [48]. Нежелание внедрять СППР, основанную на ИИ, в клиническую практику со стороны руководства лечебных учреждений, по мнению авторов, может заключаться в дорогостоящем обслуживании и/или поддержке СППР. Несмотря на значительные первоначальные затраты на интеграцию технологий ИИ, экономия в конечном итоге может оказаться существенной.

Пионером среди СППР стало программное обеспечение MYCIN, написанное в 1976 г. Е.Н. Shortliffe [49]. Данная система была разработана в качестве помощи врачам-инфекционистам в выборе подходящей антибиотикотерапии при тяжелых бактериальных инфекциях. Приложение не получило широкого распространения в связи с отсутствием системной интеграции в клиническую практику, но заложило крепкий фундамент для дальнейших исследований.

Частое обновление или внесение коррективов в действующие клинические рекомендации и, как следствие, необходимость постоянной актуализации работы СППР могут также затруднить оптимальное использование СППР. Актуализация клинических данных часто бывает представлена в виде неструктурированной информации (рисунки, схемы, таблицы), которую сложно внедрять в СППР. Этот процесс требует постоянного присутствия оператора, который будет анализировать актуальную информацию и по мере ее появления интегрировать в системы [50]. Более того, отсутствие единого стандарта в формате кодирования медицинских данных затрудняет их унификацию и возможность внедрения в СППР в другом лечебном учреждении. В настоящий момент каждая медицин-

ская информационная система обрабатывает и хранит данные по-своему, что приводит к проблемам взаимодействия между учреждениями и затрудняет создание единой базы данных, которая могла бы быть использована в клинических исследованиях или разработке новых алгоритмов [51].

В систематическом обзоре L. Westerbeek и соавт. было показано, что ввиду большого количества информации интерфейсы предлагаемых решений могут быть перегружены, что, в свою очередь, создает сложности при клиническом применении СППР [52].

В онкоурологии СППР, безусловно, обладают потенциалом для улучшения диагностики и лечения пациентов данной когорты, но их использование также сопряжено с рядом ограничений. Так, по мнению ряда авторов, к последним могут быть в равной степени отнесены отсутствие стандартизации, недостаточная валидация и интерпретируемость [13, 53, 54].

Принимая во внимание неизбежность интеграции передовых технологий, включая ИИ, машинное обучение и обработку огромных объемов информации в современную клиническую практику, в рамках реализации проекта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении (заявка № 2802-19/23) нами инициировано проведение собственного исследования, направленного на создание конкурирующей СППР. Для реализации поставленной цели на основе анализа литературы, описывающего опыт создания и применения различных СППР, можно выделить следующие критически важные задачи в разработке:

- стандартизированный протокол для сбора данных МРТ, трансректального ультразвукового исследования, трехмерных изображений предстательной железы, полученных с помощью компьютер-ассистированной ультрасонографической системы Histoscanning, патоморфологического исследования предстательной железы;
- постобработка изображений;
- создание единого формата карт пациента;
- разработка адаптивного пользовательского интерфейса.

На текущем этапе нашей исследовательской работы были успешно проведены процедуры сбора данных когорты пациентов в единое информационное хранилище. Интерпретация полученных данных находится в процессе анализа, что обусловлено детализацией данных, а также необходимостью проведения статистического анализа. Окончательные результаты и сформулированные научно обоснованные выводы потребуют времени и будут представлены нами позднее.

Заключение

Системы поддержки принятия решений являются перспективным и многообещающим направлением.

В связи с широкомасштабной цифровизацией медицинских данных при создании СППР важен мультидисциплинарный подход к проведению полноценных клинических исследований и формированию моделей машинного обучения. Стремительный прогресс цифровых технологий привел к тому, что ИИ играет все более важную роль в биомедицине. Новые возможности ИИ предоставляют новые решения для биомедицины, а развитие биомедицины требует от ИИ новых уровней возможностей. Такое соответствие спроса и предложения позволит ИИ значительно продвинуться вперед в обозримом будущем, повысив качество и доступность медицинской помощи путем персонализированного подхода, а также снизить экономические затраты системы здравоохранения.

Разработка СППР на основе данных МРТ, ультразвукового исследования и гистосканирования предстательной железы представляет собой важную задачу в диагностике рака предстательной железы. Являясь одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, рак предстательной железы также представляет серьезную проблему для системы здравоохранения. Ранняя диагностика, стадирование и определение характеристик рака играют ключевую роль при выборе оптимальной тактики лечения. В этом контексте использование СППР, основанной на совместном анализе данных МРТ, ультразвукового исследования (в том числе с помощью гистосканирования) и гистологических данных, представляет собой мощный инструмент для повышения точности диагностики и определения наилучшей стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Drukker L., Noble J.A., Papageorgiou A.T. Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 2020;56:498–505. DOI: 10.1002/uog.22122
2. Koza J., Bennett Iii F., Andre D. et al. Automated design of both the topology and sizing of analog electrical circuits using genetic programming. *Publication History*, 1996. Pp. 123–131.
3. Aizenberg I.N., Aizenberg N.N., Vandewalle J.P. Multi-valued and universal binary neurons: theory, learning and applications. *Kluwer Academic Publishers*, 2000. 275 p.
4. Rong G., Mendez A., Bou Assi E. et al. Artificial intelligence in healthcare: review and prediction case studies. *Engineering* 2020;6:291–301. DOI: 10.1016/j.eng.2019.08.015
5. Miller D.D., Brown E.W. Artificial Intelligence in medical practice: the question to the answer? *Am J Med* 2018;131:129–33. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.10.035
6. Sajda P. Machine learning for detection and diagnosis of disease. *Ann Rev Biomed Eng* 2006;8:537–65. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095802
7. Molla M., Waddell M., Page D., Shavlik J. Using machine learning to design and interpret gene-expression microarrays. *AI Mag* 2004;25(1):23–44.
8. Pham T.D., Wells C., Crane D.I. Analysis of microarray gene expression data. *Curr Bioinform* 2006;1(1):37–53.
9. Shi T.W., Kah W.S., Mohamad M.S. et al. A review of gene selection tools in classifying cancer microarray data. *Curr Bioinform* 2017;12(3):202–12.
10. Elkin P.L., Schlegel D.R., Anderson M. et al. Artificial intelligence: bayesian *versus* heuristic method for diagnostic decision support. *Appl Clin Inform* 2018;9(2):432–9. DOI: 10.1055/s-0038-1656547
11. Safdar S., Zafar S., Zafar N. et al. Machine learning based decision support systems (DSS) for heart disease diagnosis: a review. *Artif Intell Rev* 2018;50(4):597–623.
12. Anagnostou T., Remzi M., Lykourinas M. et al. Artificial neural networks for decision-making in urologic oncology. *Eur Urol* 2003;43(6):596–603. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00133-7
13. Pai R.K., van Booven D.J., Parmar M. et al. A review of current advancements and limitations of artificial intelligence in genitourinary cancers. *Am J Clin Exp Urol* 2020;8(5):152–62. PMID: 33235893
14. Shah M., Naik N., Somani B.K. et al. Artificial intelligence (AI) in urology-current use and future directions: an iTRUE study. *Turk J Urol* 2020;46(1):27–39. DOI: 10.5152/tud.2020.20117
15. Li C., Zhang Y., Weng Y. et al. Natural language processing applications for computer-aided diagnosis in oncology. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(2):286. DOI: 10.3390/diagnostics13020286
16. Hu L., Fu C., Song X. et al. Automated deep-learning system in the assessment of MRI-visible prostate cancer: comparison of advanced zoomed diffusion-weighted imaging and conventional technique. *Cancer Imaging* 2023;23(1):6. DOI: 10.1186/s40644-023-00527-0
17. Shabaniyan T., Parsaei H., Aminsharifi A. et al. An artificial intelligence-based clinical decision support system for large kidney stone treatment. *Australas Phys Eng Sci Med* 2019;42(3):771–9. DOI: 10.1007/s13246-019-00780-3
18. Sun D., Hadjiiski L., Alva A. et al. Computerized decision support for bladder cancer treatment response assessment in CT urography: effect on diagnostic accuracy in multi-institution multi-specialty study. *Tomography* 2022;8(2):644–56. DOI: 10.3390/tomography8020054
19. Parekh S., Ratnani P., Falagario U. et al. The Mount Sinai Prebiopsy Risk Calculator for predicting any prostate cancer and clinically significant prostate cancer: development of a risk predictive tool and validation with advanced neural networking, prostate magnetic resonance imaging outcome database, and european randomized study of screening for prostate cancer risk calculator. *Eur Urol Open Sci* 2022;41:45–54. DOI: 10.1016/j.euro.2022.04.017
20. Huang W., Randhawa R., Jain P. et al. A novel artificial intelligence-powered method for prediction of early recurrence of prostate cancer after prostatectomy and cancer drivers. *JCO Clin Cancer Inform* 2022;6:e2100131. DOI: 10.1200/CCI.21.00131
21. Li M., Jiang Z., Shen W. et al. Deep learning in bladder cancer imaging: a review. *Front Oncol* 2022;12:930917. DOI: 10.3389/fonc.2022.930917
22. Zhao L., Bao J., Qiao X. et al. Predicting clinically significant prostate cancer with a deep learning approach: a multicentre retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(3):727–41. DOI: 10.1007/s00259-022-06036-9
23. Parakh A., Lee H., Lee J. H. et al. Urinary stone detection on CT images using deep convolutional neural networks: evaluation of model performance and generalization. *Radiol Artif Intell* 2019;1(4):e180066. DOI: 10.1148/ryai.2019180066
24. Torshizi A.D., Zarandi M.H.F., Torshizi G.D. et al. A hybrid fuzzy-ontology based intelligent system to determine level of severity and treatment recommendation for Benign Prostatic

- Hyperplasia. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113(1):301–13. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.09.021
25. Bagli D.J., Agarwal S.K., Venkateswaran S. et al. Artificial neural networks in pediatric urology: prediction of sonographic outcome following pyeloplasty. *J Urol* 1998;160(3):980–3. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)62675-2
26. Sonke G.S., Heskes T., Verbeek A.L.M. et al. Prediction of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms using artificial neural networks. *J Urol* 2000;163(1):300–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)68042-1
27. Kim J.K., Yook I.H., Choi M.J. et al. A performance comparison on the machine learning classifiers in predictive pathology staging of prostate cancer. *Stud Health Technol Inform* 2017;245:1273.
28. Seckiner I., Seckiner S., Sen H. et al. A neural network-based algorithm for predicting stone-free status after ESWL therapy. *Int Braz J Urol* 2017;43(6):1110–4. DOI: 10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0630
29. Aminsharifi A., Irani D., Tayebi S. et al. Predicting the postoperative outcome of percutaneous nephrolithotomy with machine learning system: software validation and comparative analysis with Guy's stone score and the CROES nomogram. *J Endourol* 2020;34(6):692–9. DOI: 10.1089/end.2019.0475
30. Kazemi Y., Mirroshandel S.A. A novel method for predicting kidney stone type using ensemble learning. *Artif Intell Med* 2018;84:117–26. DOI: 10.1016/j.artmed.2017.12.001
31. Chiang D., Chiang H.C., Chen W.C. et al. Prediction of stone disease by discriminant analysis and artificial neural networks in genetic polymorphisms: a new method. *BJU Int* 2003;91(7):661–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.03067.x
32. Eken C., Bilge U., Kartal M. et al. Artificial neural network, genetic algorithm, and logistic regression applications for predicting renal colic in emergency settings. *Int J Emerg Med* 2009;2(2):99–105. DOI: 10.1007/s12245-009-0103-1
33. Baessler B., Nestler T., Pinto dos Santos D. et al. Radiomics allows for detection of benign and malignant histopathology in patients with metastatic testicular germ cell tumors prior to post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Radiol* 2019;30(4):2334–45. DOI: 10.1007/s00330-019-06495-z
34. Lewin J., Dufort P., Halankar J. et al. Applying radiomics to predict pathology of postchemotherapy retroperitoneal nodal masses in germ cell tumors. *JCO Clin Cancer Informat* 2018;2:1–12. DOI: 10.1200/CCI.18.00004
35. Xu X., Zhang X., Tian Q. et al. Three-dimensional texture features from intensity and high-order derivative maps for the discrimination between bladder tumors and wall tissues via MRI. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017;12(4):645–56. DOI: 10.1007/s11548-017-1522-8
36. Kocak B., Yardimci A.H., Bektas C.T. et al. Textural differences between renal cell carcinoma subtypes: machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis with independent external validation. *Eur J Radiol* 2018;107:149–15. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.08.014
37. Feng Z., Rong P., Cao P. et al. Machine learning-based quantitative texture analysis of CT images of small renal masses: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma. *Eur Radiol* 2017;28(4):1625–33. DOI: 10.1007/s00330-017-5118-z
38. Ikeda A., Nosato H., Kochi Y. et al. Support system of cystoscopic diagnosis for bladder cancer based on artificial intelligence. *J Endourol* 2019;34(3):352–8. DOI: 10.1089/end.2019.0509
39. Lorencin I., Anđelić N., Spanjol J. et al. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. *Artif Intell Med* 2019;102:101746. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101746
40. Eminaga O., Semjonow A., Breil B. Diagnostic classification of cystoscopic images using deep convolutional neural networks. *Eur Urol Suppl* 2018;17(2):e1232. DOI: 10.1016/s1569-9056(18)31703-2
41. Ström P., Kartasalo K., Olsson H. et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):222–32. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30738-7
42. Bulten W., Pinckaers H., van Boven H. et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):233–41. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30739-9
43. Fehr D., Veeraraghavan H., Wibmer A. et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:E6265–73. DOI: 10.1073/pnas.1505935112
44. Langlotz C.P., Allen B., Erickson B.J. et al. A roadmap for foundational research on artificial intelligence in medical imaging: from the 2018 NIH/RSNA/ACR/The Academy Workshop. *Radiology* 2019;291(3):781–91. DOI: 10.1148/radiol.2019190613
45. Naik N., Hameed B.M.Z., Shetty D.K. et al. Legal and ethical consideration in artificial intelligence in healthcare: who takes responsibility? *Front Surg* 2022;14(9):862322. DOI: 10.3389/fsurg.2022.862322
46. Zhang J., Zhang Z.M. Ethics and governance of trustworthy medical artificial intelligence. *BMC Med Inform Decis Mak* 2023;23(1):7. DOI: 10.1186/s12911-023-02103-9
47. Pesapane F., Volonte C., Codari M. et al. Artificial intelligence as a medical device in radiology: ethical and regulatory issues in Europe and the United States. *Insights Imaging* 2018;9(5):745–53. DOI: 10.1007/s13244-018-0645-y
48. Muhiyaddin R., Abd-Alrazaq A.A., Househ M. et al. The impact of Clinical Decision Support Systems (CDSS) on physicians: a scoping review. *Stud Health Technol Inform* 2020;272:470–3. DOI: 10.3233/SHTI200597
49. Shortliffe E.H. *Computer-based medical consultations: mycin*. Elsevier, 1976. DOI: 10.1016/B978-0-444-00179-5.50008-1
50. Sutton R.T., Pincock D., Baumgart D.C. et al. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med* 2020;6:3–17. DOI: 10.1038/s41746-020-0221-y
51. Малых В.Л. Системы поддержки принятия решений в медицине. Программные системы: теория и приложения 2019;2(41):155–84. DOI: 10.25209/2079-3316-2019-10-2-155-184
52. Malykh V.L. Decision support systems in medicine. Programmye sistemy: teoriya i prilozheniya = Program systems: Theory and Applications 2019;2(41):155–84. (In Russ.). DOI: 10.25209/2079-3316-2019-10-2-155-184
53. Westerbeek L., Ploegmakers K. J., de Bruijn G.J. et al. Barriers and facilitators influencing medication-related CDSS acceptance according to clinicians: a systematic review. *Int J Med Inform* 2021;152:104506. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104506
54. Cha K.H., Hadjiiski L., Chan H.P. et al. Bladder cancer treatment response assessment in CT using radiomics with deep-learning. *Sci Rep* 2017;7(1):8738. DOI: 10.1038/s41598-017-09315-w
55. Tataru O.S., Vartolomei M.D., Rassweiler J.J. et al. Artificial intelligence and machine learning in prostate cancer patient management-current trends and future perspectives. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2):354. DOI: 10.3390/diagnostics11020354

Вклад авторов

А.О. Васильев, П.А. Арутюнян: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.В. Говоров: научное редактирование;
Ю.А. Ким: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.Л. Саруханян: сбор и обработка материала;
Д.Ю. Пушкар: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование.

Authors' contributions

A.O. Vasilyev, P.A. Arutyunyan: developing the research concept and design, collection and processing of material, article writing;
A.V. Govorov: scientific editing;
Yu.A. Kim: collection and processing of material, article writing;
A.L. Sarukhanyan: collection and processing of material;
D.Yu. Pushkar: developing the research concept and design, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Васильев / A.O. Vasilyev: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>
А.В. Говоров / A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>
П.А. Арутюнян / P.A. Arutyunyan: <https://orcid.org/0000-0002-6228-012X>
Ю.А. Ким / Yu.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>
А.Л. Саруханян / A.L. Sarukhanyan: <https://orcid.org/0000-0002-6703-5238>
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 этических стандартов. Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике г. Москва (выписка из протокола № 04 от 13.04.2023).

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Interuniversity Ethics Committee, Moscow (excerpt from the protocol No. 04 dated 13.04.2023).

Для цитирования: Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101». Онкоурология 2024;20(3):168–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-168-171>

For citation: Resolution of the Expert Council on the topic “Avelumab + axitinib in the 1st line therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma. Overall survival in the JAVELIN Renal 101 trial”. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(3):168–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-168-171>

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101»

29 июля 2024 г.

Результаты исследования JAVELIN Renal 101

В июне 2024 г. на конгрессе ASCO были представлены результаты финального анализа данных по общей выживаемости (ОВ) в международном многоцентровом исследовании III фазы JAVELIN Renal 101, где изучались эффективность и безопасность авелумаба в комбинации с акситинибом в сравнении с сунитинибом в качестве 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) [1, 2]. Данное исследование отличалось от других рандомизированных клинических исследований иммунотаргетных комбинаций по 2 критериям:

- первичные конечные точки — ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) — определялись у популяции пациентов с PD-L1⁺ (ОВ и ВБП в общей популяции — вторичные точки);
- терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [1].

Ранее комбинация продемонстрировала клинически и статистически значимое преимущество в ВБП как в популяции с PD-L1⁺, так и в общей по сравнению с сунитинибом. ВБП в когорте с PD-L1⁺ составила 13,9 (11,0–17,8) мес против 8,2 (6,9–9,4) мес соответственно, риск прогрессирования снизился на 42 % у пациентов с PD-L1⁺ (отношение рисков (ОР) 0,58 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,473–0,715); $p < 0,0001$) [3]. В общей когорте пациентов медиана ВБП составила 13,9 (11,1–16,6) мес против 8,5 (8,2–9,7) мес в группах пациентов, получавших авелумаб + акситиниб или сунитиниб соответственно (ОР 0,66 (95 % ДИ 0,566–0,769); $p \leq 0,0001$) [2].

На фоне комбинированной терапии пациенты имели почти двукратное преимущество в частоте объективного ответа (ЧОО) по сравнению с сунитинибом (59,7 %

против 32 % соответственно). Длительность ответа также была выше у комбинации авелумаб + акситиниб (19,4 мес против 14,5 мес соответственно), у 16,4 % пациентов ответ сохранялся 5 лет [2].

При медиане наблюдения >73,7 мес комбинация авелумаб + акситиниб увеличивала медиану ОВ на 7 мес по сравнению с сунитинибом в популяции PD-L1⁺ (43,2 мес против 36,2 мес соответственно) и на 5,9 мес в общей популяции (44,8 мес против 38,9 мес соответственно). Однако статистически значимые различия не получены: снижение риска смерти в популяции с PD-L1⁺ составило 14 % (ОР 0,86 (95 % ДИ 0,701–1,057); $p = 0,0755$), в общей популяции — 12 % (ОР 0,88 (95 % ДИ 0,749–1,039); $p = 0,0669$) [2].

Комбинация авелумаб + акситиниб демонстрирует благоприятный профиль безопасности с сохранением качества жизни. Частота связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) $\geq$ III степени сопоставима в когортах комбинированной терапии и сунитиниба (66,8 % против 61,5 % соответственно), при этом частота отмены терапии по причине НЯ почти в 2 раза ниже при применении комбинации авелумаб + акситиниб, чем при использовании сунитиниба (4,8 % против 9,3 % соответственно). Иммуноопосредованные НЯ III степени встречались у 14,7 % пациентов, частота применения высоких доз глюкокортикостероидов составила 14,5 % [2].

Менее благоприятный прогноз в популяции пациентов с PD-L1⁺

Определение ОВ и ВБП в качестве основных точек исследования в популяции с PD-L1⁺ основывалось на предположении, что пациенты с мПКР с PD-L1⁺

опухолями имеют менее благоприятные исходы заболевания.

Согласно данным метаанализа **прогноз у больных мПКР с PD-L1⁺-опухолями хуже, а риск летального исхода — выше в 4,5 раза, чем у пациентов без экспрессии PD-L1** [4, 5]. Это связано с клинико-патологическими особенностями и высокой агрессивностью таких опухолей.

Результаты метаанализа 6 исследований ($n = 1323$) продемонстрировали, что при светлоклеточном почечно-клеточном раке более высокая экспрессия PD-L1 увеличивала риск смерти на 53 % (ОР 1,53 (95 % ДИ 1,27–1,84); $p < 0,001$), негативная прогностическая роль сохранялась у пациентов с метастатическим процессом (ОР 1,45 (95% ДИ 1,08–1,93); $p = 0,01$) [6]. Однако в данной работе ретроспективно анализировались исследования, где применялась в основном монотерапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

В работе К. Möller и соавт. описана взаимосвязь экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и плохим прогнозом у пациентов с мПКР, не получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек [7].

В другом метаанализе у пациентов с мПКР с PD-L1[–]-опухолями иммуноонкологические препараты (ИО) не увеличивали ВБП (ОР 0,95 (95 % ДИ 0,82–1,09)), а при PD-L1⁺-опухолях, напротив, отмечалось увеличение ВБП. Пациенты независимо от экспрессии PD-L1 выигрывали в ОВ при назначении анти-PD-1/PD-L1-агентов [8].

В клиническом исследовании JAVELIN Renal 101 PD-L1⁺-опухоли имели 61 и 65 % пациентов в группах авелумаба + акситиниба и сунитиниба соответственно [1]. Результаты анализа ВБП продемонстрировали, что пациенты с PD-L1⁺-опухолями, рандомизированные в группу сунитиниба, имели худший ответ на терапию, чем пациенты с PD-L1[–]-опухолями [9].

С учетом отсутствия убедительной доказательной базы определять экспрессию PD-L1 при мПКР не имеет смысла. Более того, она может различаться в первичной опухоли и метастазах, а также на разных участках первичной опухоли в зависимости от наличия некротических очагов.

Эксперты пришли к выводу, что экспрессия PD-L1 может определять прогноз у пациента, но ввиду описанных сложностей не может являться предиктивным маркером ответа на ИО и иммунотаргетную терапию. По мнению экспертов, на показатели ОВ в исследовании JAVELIN Renal 101 в большей степени повлияли характеристика включенных в него пациентов (размер первичной опухоли, локализация и объем метастатических очагов) и доля пациентов, получивших последующую терапию, а не высокий процент больных с PD-L1⁺-опухолями.

Влияние последующей терапии на показатели общей выживаемости

На данный момент в исследовании JAVELIN Renal 101 представлена наибольшая медиана наблюдения среди исследований иммунотаргетных комбинаций в 1-й линии терапии при мПКР [2].

Эксперты предположили, что более длительный период наблюдения в исследованиях может нивелировать различия в ОВ и снижать ОР смерти между группами комбинированной иммунотаргетной терапии и сунитиниба. Это связано с тем, что показатели ОВ отражают в том числе эффективность последующих линий терапии, которые могли получать пациенты.

В нескольких клинических исследованиях иммунотаргетных комбинаций при мПКР продемонстрирована схожая тенденция снижения преимущества в ОВ по мере увеличения периода наблюдения [2, 10–12].

В исследовании JAVELIN Renal 101 58 % пациентов получили последующую терапию в группе авелумаба + акситиниба и 69,4 % — в группе сунитиниба. В других исследованиях терапии ИО-ТКИ 2-ю линию получали 49–62 % пациентов. При этом 3- и 4-летняя ОВ схожа среди всех комбинаций [2, 10–12] (табл. 1).

В настоящее время доступно несколько эффективных опций 2–3-й линий при мПКР после комбинированной терапии 1-й линии [13]. Решение о назначении того или иного препарата во 2-й линии терапии должно основываться на предшествующем лечении и общем состоянии пациента. Комбинации ИО-ТКИ с акситинибом в качестве таргетного агента предоставляют больше возможностей для выбора последующей терапии.

Таблица 1. Общая выживаемость пациентов при терапии различными комбинациями, %

Table 1. Overall survival in patients treated with different combinations, %

Комбинация Combination	3-летняя общая выживаемость 3-year overall survival	4-летняя общая выживаемость 4-year overall survival	5-летняя общая выживаемость 5-year overall survival
Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib	60	46,9	38,8
Пембролизумаб + акситиниб Pembrolizumab + axitinib	62,6	49,2	41,9
Ниволумаб + кабозантиниб Nivolumab + cabozantinib	58,7	48,9	—
Пембролизумаб + лenvатиниб Pembrolizumab + lenvatinib	66,4	—	—

Стоит помнить, что невозможно напрямую сравнивать результаты клинических исследований при лечении пациентов с мПКР ввиду различных дизайнов исследований, характеристик включенных в них пациентов, длительности наблюдения.

Факторы, влияющие на выбор терапии

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и Ассоциации онкологов России, международным клиническим рекомендациям, стандартом терапии пациентов с любым прогнозом является назначение комбинированной иммунотаргетной терапии, так как данные комбинации обеспечивают большую ЧОО и ВБП [13, 14].

В России комбинация авелумаб + акситиниб рассматривается как предпочтительная для пациентов с благоприятным прогнозом по шкале IMDC. У пациентов с промежуточным/плохим прогнозом данная терапия рассматривается как альтернативный вариант [13]. Однако, по мнению экспертов, в реальной клинической практике статус схемы терапии (предпочтительный или альтернативный) в клинических рекомендациях не так важен. Доступность комбинаций в лечебно-профилактических учреждениях — определяющий фактор выбора терапии.

Эксперты отметили, что критерии выбора терапии у пациентов с мПКР определяются не только группой прогноза по шкале IMDC, но и объемом первичной опухоли и метастатического процесса, возрастом пациента и наличием сопутствующей патологии. Целью терапии должно быть достижение максимально быстрого ответа и сокращения размера опухоли наряду с сохранением качества жизни пациента. По показателю ЧОО все комбинации ИО-ТКИ имеют хорошую и сопоставимую эффективность, скорость наступления ответа не различается на фоне применения иммунотаргетных комбинаций у пациентов с мПКР.

Пациенты с благоприятным прогнозом также могут получать комбинированную терапию и в большинстве случаев будут иметь преимущества по сравнению с монотерапией ТКИ. Особенно важно применение более интенсивного лечения у молодых сохраненных пациентов, так как шанс объективного ответа существенно выше при проведении комбинированной терапии. В отдельных случаях пациентам с благоприятным прогнозом может быть назначена

монотерапия ТКИ, например больным пожилого и старческого возраста с низким функциональным статусом и ожидаемой невысокой продолжительностью жизни.

Авелумаб + акситиниб — единственная комбинация, продемонстрировавшая тенденцию к увеличению ОВ у пациентов с благоприятным прогнозом (79,4 мес против 65,5 мес, ОР 0,78 (95 % ДИ 0,52–1,17); $p = 0,2281$) [2].

По мнению экспертов, в России 20–30 % пациентов не получают 2-ю линию терапии. Чаще всего это пациенты группы неблагоприятного прогноза, которые не успевают получить лечение из-за быстрого прогрессирования или резкого ухудшения соматического состояния. Именно поэтому таким пациентам крайне необходимо назначение комбинированной терапии.

В большинстве исследований комбинаций ИО-ТКИ в группе промежуточного прогноза не получено убедительных различий в ОВ, что связано с гетерогенностью данной группы, так как в нее входят пациенты как с 1, так и с 2 факторами риска. Зачастую ее объединяют с группой плохого прогноза, что в целом позволяет судить об эффективности терапии у менее благоприятных пациентов [2, 10–12].

Согласно докладу онкоуролога к.м.н. О.В. Баклановой, представившей результаты лечения 51 пациента с мПКР, получавшего авелумаб + акситиниб, ЧОО составила 65 %, что сопоставимо с данными JAVELIN Renal 101. У 70 % пациентов был промежуточный/плохой прогноз.

При сопоставимой эффективности важным аспектом выбора режима терапии является безопасность. Иммунотаргетные комбинации имеют как ИО-опосредованные, так и ТКИ-опосредованные НЯ. Наиболее значимая токсичность для большинства ТКИ — кардиоваскулярная. Акситиниб обладает наименьшей частотой развития выраженной артериальной гипертензии среди ТКИ [15], используемых в комбинированной терапии, что делает выбор схемы на его основе более предпочтительным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и выраженной, плохо контролируемой артериальной гипертензией. Важно направить пациента к кардиологу до начала терапии ИО-ТКИ. Акситиниб-опосредованные НЯ разрешаются быстрее после прерывания терапии по сравнению с НЯ, вызванными другими ТКИ, за счет наиболее короткого периода полувыведения препарата [16, 17].

Эксперты пришли к выводу, что комбинация авелумаб + акситиниб показала статистически значимое преимущество в ВБП как в популяции с PD-L1⁺, так и в общей, почти вдвое выше ЧОО и численное, но не статистически значимое преимущество в ОВ. Комбинация авелумаб + акситиниб имеет благоприятный и управляемый профиль безопасности [2]. Данные рандомизированных клинических исследований находят отражение в реальной российской клинической практике.

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Участники:

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Бакланова Ольга Валерьевна, к.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, заведующая отделением онкоурологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск)

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, председатель RUSSCO, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Motzer R.J., Penkov K., Uemura H. et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl 16):4508. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4508
3. Haanen J.B.A.G., Larkin J., Choueiri T.K. et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open* 2023;8(3):101210. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101210
4. Shen M., Chen G., Xie Q. Association between PD-L1 expression and the prognosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2020;104(7-8):533–41. DOI: 10.1159/000506296
5. Wang Z., Peng S., Xie H. et al. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals. *Clin Exp Med* 2018;18:165–75. DOI: 10.1007/s10238-018-0488-3
6. Iacovelli R., Nolè F., Verri E. et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016;11(2):143–8. DOI: 10.1007/s11523-015-0392-7
7. Möller K., Fraune C., Blessin N.C. et al. Tumor cell PD-L1 expression is a strong predictor of unfavorable prognosis in immune checkpoint therapy-naïve clear cell renal cell cancer. *Int Urol Nephrol* 2021;53(12):2493–503. DOI: 10.1007/s11255-021-02841-7
8. Carretero-González A., Lora D., Martín Sobrino I. et al. The Value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1945. DOI: 10.3390/cancers12071945
9. Motzer R.J., Robbins P.B., Powles T. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *Nat Med* 2020;26(11):1733–41. DOI: 10.1038/s41591-020-1044-8
10. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 17):LBA4501. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4501
11. Boursion M.T., Escudier B., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2024;42(4):362. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.362
12. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. *J Clin Oncol* 2024;42(11):1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
13. Как паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_3 Kidney parenchyma cancer. Clinical Guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_3 (In Russ.).
14. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer. Version 1.2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed July 16, 2024).
15. Bæk Møller N., Budolfson C., Grimm D. et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4712. DOI: 10.3390/ijms20194712
16. Rini B.I., Atkins M.B., Choueiri T.K. Time to resolution of axitinib-related adverse events after treatment interruption in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(5):e306–12. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.019
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Инлита (акситиниб). Регистрационный номер: РУ ЛП-№(001121)-(ПГ-РУ). Inlyta (axitinib) instructions for use. Registration number: РУ ЛП-№(001121)-(ПГ-РУ). (In Russ.).

Борису Павловичу Матвееву – 90 лет!

7 сентября исполнилось 90 лет заслуженному деятелю науки Российской Федерации, почетному президенту РООУ, профессору Борису Павловичу Матвееву.

Борис Павлович родился в селе Вадинск Пензенской области в семье учителя Антонины Федоровны Матвеевой (в девичестве Муравьева) и инспектора Госстраха Павла Васильевича Матвеева. Самый младший из пяти братьев, Борис пошел по стопам старшего брата, военного врача, подполковника медицинской службы. Окончив Курский медицинский институт в 1957 г., Борис Павлович начал трудовой путь хирургом районной больницы в Тульской области.

С 1960 по 1962 г. он проходил клиническую ординатуру в урологической клинике Первого Московского медицинского института, которую в то время возглавлял профессор И.М. Эпштейн. По окончании ординатуры работал урологом в абдоминальном отделении Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина под руководством профессора В.И. Янишевского и д.м.н. Е.Б. Маринбаха.

В 1967 г. Б.П. Матвеев защитил кандидатскую, а в 1977 г. — докторскую диссертацию на тему «Клиника, диагностика и лечение распространенного рака почки». В 1980 г. Борис Павлович возглавил созданное тогда отделение онкоурологии. С этого момента он всецело посвятил себя этому разделу онкологической науки.



Научные интересы Бориса Павловича распространились на весь спектр выбранной специальности. В клинике урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под его руководством были разработаны и внедрены в практику мультидисциплинарные протоколы лечения распространенного рака яичка, полового члена, органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря, распространенного рака почки и предстательной железы. Активно используются методы лекарственного и лучевого лечения, изучаются междисциплинарные проблемы, разрабатываются новые диагностические методики и лечебные алгоритмы.

Профессор Б.П. Матвеев является одним из основателей отечественной онкоурологии как самостоятельной дисциплины. При его активном участии было создано Российское общество онкоуроло-

гов, вышел ежеквартальный научно-практический журнал «Онкоурология», изданы первые клинические рекомендации для урологов, отвечающие всем требованиям доказательной медицины, регулярно переиздается руководство «Клиническая онкоурология».

Б.П. Матвеев — автор более 250 научных работ, 9 монографий, целого ряда справочных изданий. Под его руководством было защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций.

В его клинике проходили обучение десятки врачей, ординаторов и аспирантов, многие из которых сейчас сами руководят урологическими центрами.

В 1994 г. Б.П. Матвееву присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации. Он является активным членом национальных и зарубежных профессиональных ассоциаций, включая Российское общество урологов, Европейскую и Американскую урологические ассоциации, почетным президентом Российского общества онкоурологов. Многолетнее сотрудничество с немецким урологическим обществом привело к тому, что в 2000 г. Б.П. Матвеев был избран почетным членом-корреспондентом Германского общества урологов.

Борис Павлович — талантливый, самоотверженный, никогда не останавливающийся на достигнутом врач и ученый с неугасающим интересом к науке, умением сострадать и сопереживать.

Редакция журнала «Онкоурология», Российское общество онкоурологов, коллеги, ученики, друзья из России и многих стран ближнего и дальнего зарубежья от всей души поздравляют Бориса Павловича с юбилеем и желают ему здорового долголетия и благополучия!