

Том 18

№

1

ОНКОУРОЛОГИЯ

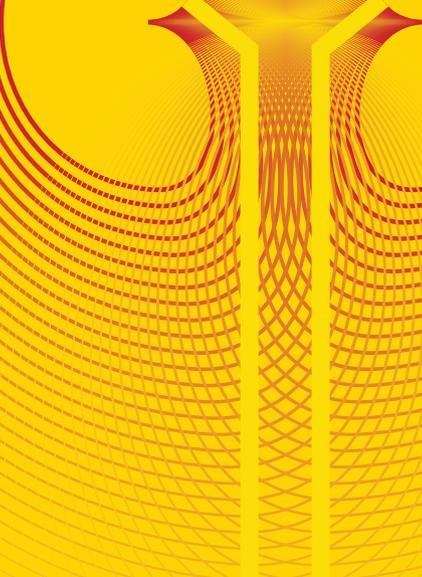
2022

CANCER UROLOGY

**Лапароскопическая резекция почки:
различные варианты техники операции**

**Отдаленные результаты
высокомощностной брахитерапии
у больных раком предстательной
железы**

**Морфология резидуальных метастазов
несеминозных герминогенных опухолей
после химиотерапии с неполным
ответом**



ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

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

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

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



www.oncurology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478,
Москва, Каширское шоссе, 24
проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**

Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых

коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

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

Онкоурология. 2022.
Том 18. № 1. 1–168

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

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

www.oncurology.abvpress.ru

1
ТОМ 18
'22

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович, д.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)

Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Managing Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor A.A. Kirichek
akirdoctor@gmail.com
Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2022.
Vol. 18. No 1. 1–168
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index:
42169

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

www.oncourology.abvpress.ru

1
VOL. 18
'22

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

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

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ural State Medical University (Tyumen', Russian Federation)

Kaprin Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director General, National Medical Research Radiological Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, Russian Federation)

Mager Vladimir O., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)

Matveev Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

Khrizman Yuriy N., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russian Federation)

Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncology, Peoples' Friendship University of Russia, oncological urologist, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Dovbysh Mikhail A., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Zaporizhzhya, Ukraine)

Monod Pierre, MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urologic Oncology and Robotic Surgery, European Medical Center (Moscow, Russian Federation)

Sukonko Oleg G., MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)

Junker Kerstin, MD, Professor, Chief, Department of clinical and experimental research at Clinic of Urology of Saarland University Medical Center (Homburg, Germany), Chair EAU Section of Urological Research (ESUR)

EDITORIAL COORDINATOR

Bakhodur Kamolov Sh., MD, PhD, President of the Foundation for Supporting Cancer Organizations "Together Against Cancer", Executive Director of Russian Society of Urologic Oncologists, Development Director of the Russian Association of Oncologists of Russia (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Brausi Mauricio, Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy (Italy)

Greenberg Richard, Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

Komyakov Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kutikov Alexander, MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)

Martov Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам	16
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>В.К. Осетник, Р.В. Орлова, Н.К. Гаджиев, И.Б. Джалилов, В.А. Рыбальченко, Д.Д. Шкарупа, И.В. Семенякин, И.Н. Кузьмина</i> Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции	17
<i>Д.В. Перлин</i> Рецензия на статью «Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции»	24
<i>А.К. Носов, Э.М. Мамижев, Б.И. Асланов, Р.И. Рябинин, Х.Н. Байрамов, Д.И. Румянцева, М.В. Беркут, Д.В. Некрасов</i> Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней: опыт одного центра и обзор литературы	26

Рак предстательной железы

<i>С.В. Котов, Р.И. Гуспанов, И.Ш. Бядретдинов, М.А. Рябов, С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов, М.С. Жилов</i> Оценка функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии	38
<i>В.А. Атдугев</i> Рецензия на статью «Оценка функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии»	48
<i>М.В. Шамин, П.С. Кызласов, Е.В. Помешкин, Е.А. Безруков</i> Эффективность различных видов радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы	49
<i>В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.Г. Дзидзария, А.С. Сорокин, Р.И. Мирзаханов</i> Брахитерапия высокой мощности дозы в монорежиме в лечении рака предстательной железы: анализ 5-летних результатов	58
<i>З.А. Юрмазов, Е.А. Усынин, А.А. Медведева, А.А. Поляков, Н.А. Лушникова, В.И. Чернов, Л.В. Спирина</i> Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы	70
<i>S. Chowdhury, S. Oudard, H. Uemura, S. Joniau, L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden, J. Diels, B.A. Hadaschik</i> Непрямое сравнение эффективности и безопасности апалутамида и даролутамида для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по результатам двух независимых исследований с поправкой на разницу между популяциями пациентов	77
<i>Н.А. Авксентьев, Е.В. Деркач, Ю.В. Макарова</i> Фармакоэкономическая оценка применения препарата энзалутамид в терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы	90

Рак мочевого пузыря

<i>И.А. Рева, К.М. Нюшко, Е.Н. Плеханова, В.Д. Санникович, А.С. Чернушенко, Н.Д. Ахвледиани, Д.Ю. Пушкарь</i> Лейомиосаркома мочевого пузыря, исходящая из мышечных элементов слизистой оболочки мочевого пузыря (клинический случай)	106
--	-----

Рак яичка	
<i>М.И. Волкова, Г.А. Аракелян, А.В. Климов, И.А. Файнштейн, Ю.С. Сергеев, М.Ю. Федянин, А.А. Румянцев, А.А. Трякин, А.С. Тюлядин, В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди</i>	
Строение резидуальных метастазов у больных распространенными несеминомными герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию.	112
Опухоли уретры	
<i>О.К. Бондаренко, А.Н. Шевченко, В.К. Хван, Т.О. Лаптева, Д.А. Швырев</i>	
Трудности диагностики первичной меланомы уретры.	121
УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
<i>А.К. Носов, Д.И. Румянцева, Э.М. Мамижеев, П.А. Лушина, Н.А. Щекутеев, М.В. Беркут</i>	
Левосторонняя аппендикуретеропластика у пациентов онкологического профиля.	127
ОБЗОР	
<i>Р.Н. Мустафин</i>	
Взаимосвязь гена <i>TP53</i> с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы.	136
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
<i>И.О. Дементьев, В.С. Чайков, А.В. Троянов, Д.А. Парков, Е.О. Шукина, О.А. Анурова, А.А. Феденко, А.Д. Каприн, С.А. Иванов</i>	
Редкая злокачественная опухоль почки — лейомиосаркома почечной вены (клинический случай).	143
<i>М.Е. Новиков, А.Д. Кудрявцев, З.К. Глушницкая</i>	
Паратесткулярная саркома мошонки.	151
АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА	
<i>Д.В. Перлин, А.О. Шманев, А.Д. Перлина, А.В. Терентьев, П.А. Куликов</i>	
Злокачественные новообразования кожи у реципиентов ренальных трансплантатов: неизбежна ли отмена иммуносупрессии?	156
ЮБИЛЕЙ	164
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	166

To the Reviewers: Letter of Appreciation. 16

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

V.K. Osetnik, R.V. Orlova, N.K. Gadzhiev, I.B. Dzhalilov, V.A. Rybalchenko, D.D. Shkarupa, I.V. Semenyakin, I.N. Kuzmina
Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques 17

D.V. Perlin
Review of the article “Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques” 24

A.K. Nosov, E.M. Mamizhev, B.I. Aslanov, R.I. Ryabinin, Kh.N. Bayramov, D.I. Rumyantseva, M.V. Berkut, D.V. Nekrasov
Laparoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava level I–III thrombectomy: experience of one center and literature review 26

Prostate cancer

S.V. Kotov, R.I. Guspanov, I.Sh. Byadretidinov, M.A. Ryabov, S.A. Pulbere, A.G. Yusufov, M.S. Zhilov
Evaluation of the functional results and safety of early removal of the urethral catheter after laparoscopic radical prostatectomy 38

V.A. Atduev
Review of the article “Evaluation of the functional results and safety of early removal of the urethral catheter after laparoscopic radical prostatectomy” 48

M.V. Shamin, P.S. Kyzlasov, E.V. Pomeskin, E.A. Bezrukov
Efficacy of different types of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer 49

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybulskiy, A.G. Dzidzaria, A.S. Sorokin, R.I. Mirzakhanov
High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: 5-year results. 58

Z.A. Yurmazov, E.A. Usynin, A.A. Medvedeva, A.A. Polyakov, N.A. Lushnikova, V.I. Chernov, L.V. Spirina
Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer 70

S. Chowdhury, S. Oudard, H. Uemura, S. Joniau, L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden, J. Diels, B.A. Hadaschik
Apalutamide compared with darolutamide for the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer: efficacy and tolerability in a matching-adjusted indirect comparison 77

N.A. Avxentyev, E.V. Derkach, Yu.V. Makarova
Pharmacoeconomic evaluation of using enzalutamide for treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer 90

Urinary bladder cancer

I.A. Reva, K.M. Nyushko, E.N. Plekhanova, V.D. Sanikovich, A.S. Chernushenko, N.D. Akhvlediani, D.Yu. Pushkar
Bladder leiomyosarcoma originating from the muscular elements of the bladder mucosa (clinical case) 106

Testicular cancer	
<i>M.I. Volkova, G.A. Arakelyan, A.V. Klimov, I.A. Fainstein, Yu.S. Sergeev, M.Yu. Fedyanin, A.A. Rummyantsev, A.A. Tryakin, A.S. Tyulyandin, V.B. Matveev, I.S. Stilidi</i>	
Structure of residual metastases in patients with advanced testicular non-seminomatous germ cell tumors and incomplete serological and radiological response to chemotherapy	112
Urethral tumors	
<i>O.K. Bondarenko, A.N. Shevchenko, V.K. Khvan, T.O. Lapteva, D.A. Shvyrev</i>	
Difficulties associated with the diagnosis of primary urethral melanoma	121
UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS	
<i>A.K. Nosov, D.I. Rummyantseva, E.M. Mamizhev, P.A. Lushina, N.A. Shchekuteev, M.V. Berkut</i>	
Left-sided flap transposition of the appendix for urethroplasty in oncurology	127
REVIEW	
<i>R.N. Mustafin</i>	
Relationship of <i>TP53</i> gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis	136
CLINICAL NOTES	
<i>I.O. Dementyev, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, D.A. Parkov, E.O. Shchukina, O.A. Anurova, A.A. Fedenko, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov</i>	
Rare malignant kidney (renal) tumor – leiomyosarcoma of the renal vein (clinical case)	143
<i>M.E. Novikov, A.D. Kudryavtsev, Z.K. Glushnitskaya</i>	
Paratesticular sarcoma of the scrotum	151
TOPICAL PROBLEM	
<i>D.V. Perlin, A.O. Shmanev, A.D. Perlina, A.V. Terentiev, P.A. Kulikov</i>	
Malignant neoplasms of the skin in recipients after kidney transplant: is the cancellation of immunosuppressive therapy inevitable?	156
JUBILEE	164
INFORMATION FOR AUTHORS	166

Благодарность рецензентам

Коллектив редакции журнала «Онкоурология» сердечно благодарит всех экспертов, которые помогают отбирать лучшие рукописи для публикации и поддерживать планку журнала на высоком уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на дальнейшее сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию рукописи. Мы стараемся максимально объективно подходить к продвижению рукописей, исходя из целей и задач журнала, редакционной политики и мнения рецензентов.

В 2022 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору А.В. Карпухину, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору О.В. Мухортовой, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору К.М. Фигурину, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауку, д.м.н. А. Кутикову (США), к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.М. Попову за тщательный анализ статей первого выпуска журнала за 2022 г.

Благодарим Вас за Ваш значимый и ценный вклад в очередной номер!

To the Reviewers: Letter of Appreciation

The staff of the Cancer Urology journal is sincerely grateful to all experts who help us select the best manuscripts for publication and preserve the high quality of the journal. We value this support and hope for further collaboration with every scientist who agreed to review manuscripts sent to the editorial staff. We try to objectively promote manuscripts based on the goals and objectives of the journal, editorial politics, and the reviewers' opinions.

In 2022, the journal's pool of external reviewers consists of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor A.V. Karpukhin; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor O.V. Mukhortova; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor K.M. Figurin; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); N.A. Gorban, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.K. Nosov, PhD; A.M. Popov, PhD; for careful analysis of the articles of the 1st volume of the journal in 2022.

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

Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции

В.К. Осетник¹, Р.В. Орлова², Н.К. Гаджиев¹, И.Б. Джалилов¹, В.А. Рыбальченко¹, Д.Д. Шкарупа¹, И.В. Семенякин³, И.Н. Кузьмина⁴

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

²медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., 8а;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Владислав Константинович Осетник osetnik@bk.ru

В статье рассмотрены основные подходы при выполнении лапароскопической резекции почки. Для методики с использованием тепловой ишемии проанализированы основные исследования, касающиеся времени тепловой ишемии и его влияния на функцию почки. Также рассмотрены основные методики для операций, объединенных общим названием «безышемическая (zero ischaemia) резекция почки». Описаны основные положительные и отрицательные стороны индуцированной гипотонии. В статье представлен собственный опыт авторов по выполнению нормотонической лапароскопической резекции почки.

Ключевые слова: резекция почки, рак почки, zero ischaemia

Для цитирования: Осетник В.К., Орлова Р.В., Гаджиев Н.К. и др. Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции. Онкоурология 2022;18(1):17–23. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-17-23.

Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques

V.K. Osetnik¹, R.V. Orlova², N.K. Gadzhiev¹, I.B. Dzhaliyov¹, V.A. Rybalchenko¹, D.D. Shkarupa¹, I.V. Semenyakin³, I.N. Kuzmina⁴

¹Saint-Petersburg State University N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies; 154 Naberezhnaya Reki Fontanki, Saint-Petersburg 190103, Russia;

²Medical Faculty, Saint-Petersburg State University; 8a 21st Liniya V.O., Saint-Petersburg 199034, Russia;

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia

Contacts: Vladislav Konstantinovich Osetnik osetnik@bk.ru

This article discusses the main approaches to performing laparoscopic partial nephrectomy. For the method using warm ischemia, the main studies related to the time of warm ischemia and its effect on renal function have been analyzed. The basic techniques for operations united by the general name zero ischemia kidney resection are also considered. The main positive and negative aspects of induced hypotension are described. The article presents the authors' own experience in performing normotonic laparoscopic partial nephrectomy.

Key words: partial nephrectomy, kidney cancer, zero ischaemia

For citation: Osetnik V.K., Orlova R.V., Gadzhiev N.K. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):17–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-17-23.

Введение

Почечно-клеточный рак — широко распространенное заболевание в мире с высокой частотой летальности [1]. По данным статистического регистра GLOBOCAN, в 2020 г. было зафиксировано 431 288 случаев злокачественных новообразований почек, что составляет 2,2 % всех видов опухолей; смертность от рака почки зарегистрирована в 179 368 случаях, что составляет 1,8 % всех смертей от опухолевых заболеваний [2]. Ежегодный прирост выявления данного заболевания — 3,18 % [3]. В России в 2018 г. заболеваемость составила 24 291 случай, 8448 пациентов умерли от этой патологии [3].

Это связано как с истинным увеличением числа заболевших, так и с широким внедрением современных методов исследования (ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии), позволяющих обнаруживать небольшие бессимптомные образования, что, в свою очередь, приводит к росту числа оперативных вмешательств с сохранением части органа, т. е. возрастает число больных, которым показано выполнение резекции почки (РП). РП является стандартом лечения при опухолях T1 по классификации TNM, а также в некоторых случаях при опухолях T2 [4]. Технологии в этой области постоянно развиваются, появились работы по использованию дополненной реальности при выполнении РП [5].

Материалы и методы

Проанализированы исследования из базы данных Medline в период с января 2001 г. по сентябрь 2021 г. по ключевым словам: kidney tumour (опухоль почки), partial nephrectomy (резекция почки), nephrectomy (нефрэктомия), renal function (функция почки), intraoperative hypotension (контролируемая гипотония).

Почему функция почки важна?

Резекция почки позволяет сохранить больше почечной паренхимы при эквивалентных онкологических показателях общей выживаемости по сравнению с нефрэктомией (НЭ), что сделало этот подход в лечении небольших опухолей почки (I стадии) «золотым стандартом» [4]. Основное преимущество РП заключается в возможности снижения в будущем частоты возникновения хронической болезни почек (ХБП), которая развивается примерно в 20 % случаев после НЭ [6]. Постепенное техническое развитие привело к расширению показаний для выполнения РП, вплоть до опухолей размером более 7 см (стадии T2) [7].

В рандомизированном исследовании группы EORTC по сравнению функции почки (ФП) были проанализированы данные 514 пациентов после РП ($n = 255$) и НЭ ($n = 259$). Период наблюдения после оперативного лечения составил в среднем 6,7 года. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² была выявлена у 85,7 % пациентов после НЭ и у 64,7 % пациентов после

РП, разница между группами составила 21 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 13,8–28,3). При этом значимых различий между группами РП и НЭ в числе пациентов с выраженной болезнью почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) за период наблюдения не обнаружено [8].

Важным аргументом в поддержку сохранения максимальной ФП является взаимосвязь между ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Есть данные, что ХБП может приводить к проблемам с сердечно-сосудистой системой, таким как сердечная недостаточность, аритмия, внезапная сердечная смерть, что увеличивает общую смертность [10]. Выделяют несколько кардиоренальных синдромов, из них тип 4 называется хроническим ренокардиальным синдромом. Его суть заключается в том, что ХБП приводит к снижению сердечной функции, гипертрофии миокарда и увеличению риска сердечно-сосудистых событий [10].

В проведенном М. Tonelli и соавт. метаанализе, в который были включены данные 1,4 млн пациентов, показано, что увеличение смертности от всех причин связано со сниженной СКФ. В исследовании вычислен относительный риск смерти, который составил 1,9; 2,6 и 4,4 для СКФ 80, 60 и 40 мл/мин/1,73 м² соответственно [11].

В самом крупном эпидемиологическом исследовании, в котором проанализированы данные 1 млн пациентов и оценивались сердечно-сосудистые события, смертность от всех причин, было показано увеличение риска смерти с уменьшением уровня СКФ. Во избежание влияния смещающих факторов исследователи провели глубокий мультипараметрический анализ и обнаружили, что уровень СКФ — сильный, независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [12].

Сердечно-сосудистые события имеют взаимосвязь не только с ХБП последних стадий [13]. Ранние стадии ХБП также ассоциированы с разной степенью сердечной недостаточности. В исследовании с участием 15 тыс. пациентов было показано увеличение частоты сердечной недостаточности при СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Проведенный регрессионный анализ продемонстрировал отношение рисков в увеличении частоты сердечной недостаточности 1,1 у пациентов с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² и 1,94 у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [13].

Поддержание адекватной ФП в долгосрочной перспективе зависит от 3 фундаментальных факторов: ФП до операции, объем сохраненной почечной ткани после операции и время тепловой ишемии (ВТИ) [14]. В большинстве случаев сейчас при проведении открытых или лапароскопических РП (ЛРП) осуществляют временное пережатие почечной ножки (тепловая ишемия) для достижения бескровного операционного поля, что позволяет прецизионно выполнить саму резекцию и реконструкцию почечной паренхимы [15].

Тепловая ишемия при резекции почки

Для минимизации кровотечения во время РП осуществляют пережатие сосудов почечной ножки с ишемизацией почки. Несмотря на преимущества, достигаемые при выполнении ишемии, в долгосрочной перспективе это может отрицательно влиять на ФП [14–17].

В связи с этим были разработаны различные техники создания ишемии для снижения отрицательных последствий [17, 18]. Одним из вариантов таких техник является суперселективное пережатие сосудов почечной ножки более высокого порядка (ветви сегментарных почечных артерий) [19]. В когортном исследовании с участием 44 пациентов, которым была выполнена минимально инвазивная РП с суперселективным пережатием сегментарных сосудов почечной артерии или без пережатия, не было обнаружено статистической разницы в показателях уровня креатинина и СКФ между сравниваемыми группами [19].

Другой вариант техники РП – суперселективная трансартериальная эмболизация сегментарных почечных артерий. В исследовании суперселективную трансартериальную эмболизацию выполняли за 12–15 ч до ЛРП. У 4 пациентов это не привело к полной окклюзии питающих опухоль сосудов, а у 3 пациентов зона ишемии оказалась более выражена, чем предполагалось. В результате до- и послеоперационный уровни СКФ не имели статистически значимой разницы [20].

Многие авторы сходятся во мнении, что ВТИ (просто пережатие почечной ножки) не должно превышать 20–25 мин [21]. Предполагается, что ВТИ – один из самых значимых факторов, влияющих на ФП в долгосрочной перспективе.

Клинически значимое для ФП ВТИ до сих пор остается дискуссионным вопросом. В исследовании, дизайн которого был спланирован для определения влияния ВТИ на ФП после РП, показано, что большой размер опухоли, низкий дооперационный уровень СКФ и ВТИ >30 мин являются основными предикторами, ухудшающими ФП [21]. В других исследованиях на СКФ влияли ВТИ и объем сохраненной почечной ткани [22].

F. Porpiglia и соавт. изучали функциональные исходы у пациентов после ишемической (ВТИ <25 мин; $n = 44$) и безышемической ($n = 43$) ЛРП. Мультивариативный анализ показал, что пациенты с исходно более низкой ФП имеют преимущества от безышемической РП в функциональном плане по сравнению с ишемической РП [23].

Целью исследования S. Wiener и соавт. было выявление прогностических факторов, влияющих на СКФ после ЛРП. СКФ оценена у 122 пациентов до операции и через 6 и 12 мес после операции. В этом исследовании возраст, индекс массы тела >30 кг/м², объем кровопотери >200 мл во время операции, ВТИ >22 мин

были ассоциированы с более выраженным снижением СКФ [16].

Нельзя не отметить одно из последних рандомизированных исследований CLOCK, в котором было проведено сравнение роботических резекций с пережатием почечных сосудов и без него. В экспериментальную группу включены 150 пациентов, им выполнена роботическая РП с пережатием почечной артерии, в контрольную группу – 152 пациента без пережатия. По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий между контрольной и экспериментальной группами в объеме интраоперационной кровопотери (100 мл против 100 мл; $p = 0,7$), частоте послеоперационных осложнений (19 % против 26 %; $p = 0,2$), послеоперационной анемии (снижение уровня гемоглобина более чем на 25 г/л в 26 % случаев против 25 %; $p = 0,9$), частоте острого почечного поражения (4 % против 6 %; $p = 0,8$). При этом группы сравнения были неоднородны по некоторым характеристикам. Так, средний размер опухоли и число баллов по шкале R.E.N.A.L. в группе без пережатия составили 2,2 см и 5 против 3 см и 6 в группе с пережатием почечных сосудов ($p < 0,001$) [24].

Резекция почки на фоне гипотонии без пережатия почечных сосудов

Резекция почки без пережатия (zero ischaemia) позволяет избежать ишемии почки. Она может выполняться как при контролируемой гипотонии, так и при нормотонии.

Первыми выполнение ЛРП без ишемии при пониженном давлении предложили I. Gill и соавт. [25]. Техника основана на контролируемом понижении общего давления организма пациента на период непосредственного проведения этапа РП. В норме среднее артериальное давление (САД) ($САД = 1/3 \times$ систолическое артериальное давление + $2/3 \times$ диастолическое артериальное давление) составляет от 70 до 110 мм рт. ст. [26]. В исследовании САД во время непосредственно этапа РП составляло 60 мм рт. ст., а повышение СКФ у пациентов в раннем послеоперационном периоде было незначительным (менее 5 %). Средний объем кровопотери составил 150 (20–400) мл. Стоит отметить, что предоперационная СКФ у всех пациентов была в пределах нормы [25]. Однако выполнение контролируемой гипотонии может приводить к снижению ФП.

Так, в исследовании R. Paralia и соавт. было выполнено 60 РП без ишемии лапароскопическим и роботическим методами на фоне контролируемой гипотонии. САД составило 65 (55–70) мм рт. ст., среднее время гипотонии организма – 14 (7–16) мин. Ни одному из пациентов не потребовалось интраоперационного переливания крови, 4 пациентам была выполнена послеоперационная гемотрансфузия. В этом исследовании уровень креатинина до и после операции

составил в среднем 90 и 110 ммоль/л, средние показатели СКФ — 87,2 и 75,6 мл/мин/1,73 м² соответственно [27].

В работе, проведенной итальянскими исследователями, проспективно оценены данные 100 пациентов, которым была выполнена роботическая резекция опухоли почки при контролируемой гипотонии. Средняя продолжительность контролируемой гипотонии составила 50 ± 4 мин, острое почечное повреждение не выявлено ни у одного пациента. Однако наблюдалось снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде. Так, средние значения СКФ до операции и через 24 ч после вмешательства имели статически значимую разницу и составили 96,5 ± 12 и 80,1 ± 23,6 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$). Стоит отметить, что в исследование были включены пациенты с изначально нормальной ФП [28].

В исследовании А. Pansadoro и соавт. проанализированы данные 54 пациентов с опухолями почки стадии T1a–T1b, которым была выполнена ретроперитонеоскопическая РП с контролируемой гипотонией. Средний объем кровопотери во время операции составил 210 ± 98 мл, частота послеоперационных осложнений IIIa и IIIb степеней тяжести — 5,5 и 11 % соответственно. Увеличение уровня креатинина через 3 мес после операции составило 4 мкмоль/л, зафиксировано снижение СКФ на 1,2 мл/мин/1,73 м². Стоит отметить, что контролируемая гипотония была выполнена только 3 из 54 пациентов [29].

Таким образом, одним из способов выполнения ЛРП без ишемии на данный момент является резекция на фоне индуцированной гипотонии организма без пережатия каких-либо сосудов почечной ножки. Однако у этой техники есть недостатки, которые вызывают дискуссии. В ряде работ доказан вред индуцированной гипотонии на ФП и на весь организм в целом.

В исследовании М. Onuigbo и соавт. показано, что интраоперационная гипотония может приводить к острому повреждению почек [30]. Это опасное состояние, единственным методом лечения которого является трансплантация почек. В исследовании был выделен ряд факторов, которые могут быть предикторами поражения почек при использовании ятрогенной гипотонии: 1) возраст пациента более 65 лет; 2) ХБП стадии IIIa (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²); 3) конкурентное назначение нефротоксических препаратов, а именно нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; 4) длительность операции > 4 ч; 5) предоперационная неконтролируемая гипертензия; 6) индекс массы тела > 30 кг/м² [30]. В другом исследовании этих же авторов показана другая взаимосвязь между временем интраоперационной гипотонии и частотой острого поражения почек [31]. В ретроспективном исследовании L. Sun и соавт. 5127 пациентам было проведено хирургическое вмешательство с использованием

интраоперационной гипотонии [32]. В результате острое повреждение почек выявлено у 324 (6,3 %) пациентов с САД < 60 мм рт. ст. в течение 11–20 мин и с САД < 55 мм рт. ст. в течение 10 мин и более.

Был проведен метаанализ по оценке влияния индуцированной гипотонии на частоту 30-дневной послеоперационной смертности, тяжелых сердечных осложнений и острых поражений почек после некардиохирургических операций [33]. Метаанализ включил 14 когортных исследований и показал взаимосвязь между индуцированной гипотонией и увеличением риска 30-дневной смертности (отношение шансов 1,29; 95 % ДИ 1,19–1,41) и острого почечного поражения (отношение шансов 1,39; 95 % ДИ 1,09–1,77).

В работе А.К. Носова и соавт. по сравнению открытой и лапароскопической гипотонической РП без ишемии был проведен анализ данных 197 пациентов [34]. В контрольную группу вошли 97 пациентов после открытой РП, в экспериментальную — 100 пациентов после ЛРП с контролируемой гипотонией. В экспериментальной группе 26 пациентам ЛРП выполнена при физиологических значениях артериального давления, так как проведение индуцированной гипотонии было противопоказано из-за сопутствующих заболеваний [34]. Это еще раз подтверждает наличие ограничения метода РП при контролируемой гипотонии.

Резекция почки на фоне контролируемой нормотонии

С учетом перечисленных возможных отрицательных воздействий индуцированной гипотонии на почки и на весь организм в целом была выдвинута гипотеза о выполнении РП без ишемии при физиологическом давлении организма, без проведения индуцированной гипотонии.

Одной из первых работ, в которой авторы пришли к идее избегать выполнения контролируемой гипотонии, стало исследование по оценке данной методики при ретроперитонеоскопической РП с участием 19 пациентов. Средний объем кровопотери составил 414 (100–1600) мл, переливание крови потребовалось в 2 случаях. В 4 из 19 случаев потребовалось пережатие почечной артерии для контроля кровотечения. Средний уровень СКФ до операции и через 6 мес после нее составил 86 и 94 мл/мин/1,73 м² соответственно [35].

В другом исследовании были проанализированы данные 24 пациентов после ЛРП без пережатия почечной артерии при нормальном давлении организма, а также без ушивания почечной паренхимы. Средний объем кровопотери составил 243 (50–700) мл. Среднее увеличение СКФ после операции — 0,9 %. Ни у одного пациента не было выявлено положительного хирургического края. Авторы пришли к выводу о том, что данная методика минимально влияет на ФП, при этом не увеличивает частоту положительного хирургического края [36].

В работе отечественных авторов были оценены безопасность и эффективность РП с управляемой нормотонией. Понятие нормотонии включало САД в интервале от 75 до 110 мм рт. ст. Проведена ретроспективная оценка данных 24 пациентов после ЛРП без ишемии на фоне физиологических значений артериального давления (экспериментальная группа) и 21 пациента, которым выполнялась ЛРП без ишемии на фоне индуцированной гипотонии (контрольная группа) [37]. В экспериментальной группе среднее время операции составило 130 мин (интерквартильный размах (ИКР) 110–140 мин), в контрольной группе – 150 мин (ИКР 115–227 мин) ($p = 0,0159$). Данных о том, что контролируемая нормотония отрицательно влияет на объем кровопотери не было получено. Однако в первые 48 ч после операции острая почечная недостаточность встречалась гораздо чаще в группе индуцированной гипотонии (относительный риск 5,4; 95 % ДИ 1,59–20,5) [37]. При этом не установлено статистически значимой связи предоперационного уровня СКФ с развитием острого повреждения почек: медианы значений для пациентов с острым повреждением почек и без него составили 79 мл/мин/1,73 м² (ИКР 71–99 мл/мин/1,73 м²) и 81 мл/мин/1,73 м²

(ИКР 67,5–87,75 мл/мин/1,73 м²) соответственно ($p = 0,293$).

Поскольку вопрос о необходимости выполнения контролируемой гипотонии при РП остается открытым, на базе Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета проводится одноцентровое рандомизированное исследование NORPN (Normotonic Partial Nephrectomy as Novel Approach in Treating Small Renal Masses) по сравнению ЛРП без ишемии при нормотонии и гипотонии. Исследование имеет регистрационный номер на clinicaltrials.gov с идентификатором NCT04096534. Публикация результатов планируется в 1-м квартале 2022 г.

Заключение

На сегодняшний день ЛРП является «золотым стандартом» в лечении опухолей почек I стадии (T1 по классификации TNM). В настоящей статье рассмотрены основные методы выполнения ЛРП с тепловой ишемией и без ишемии. Однако единого мнения о том, какая техника выполнения ЛРП является оптимальной, до сих пор нет, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saad A.M., Gad M., Al-Husseni M.J. et al. Trends in renal-cell carcinoma incidence and mortality in the United States in the last 2 decades: a SEER-based study. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(1):46–57.e5. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.10.002.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. 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.
3. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К. и др. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. *Онкоурология* 2021;17(2):182–94. [Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K. et al. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):182–94. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194.
4. 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.
5. Гаджиев Н.К., Погосян Р.Р., Останин М.А. и др. Лапароскопическая резекция почки с использованием технологии дополненной реальности: новый вектор развития оперативной урологии? *Урология* 2020;(5):37–40. [Gadjiev N.K., Pogosyan R.R., Ostanin M.A. et al. Laparoscopic partial nephrectomy using a technology of augmented reality: new vector of the development of operative urology? *Urologiya = Urologiia* 2020;(5):37–40. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2020.5.37-40.
6. Chenam A., Lau C. Management of small renal masses. *Cancer Treat Res* 2018;175:105–26. DOI: 10.1007/978-3-319-93339-9_5
7. Amparore D., Pecoraro A., Checucci F. et al. Comparison between minimally-invasive partial and radical nephrectomy for the treatment of clinical T2 renal masses: results of a 10-year study in a tertiary care center. *Minerva Urol Nephrol* 2021;73(4):509–17. DOI: 10.23736/S2724-6051.21.04390-1.
8. Scosyrev E., Messing E., Sylvester R. et al. Renal function after nephron-sparing surgery *versus* radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014;65(2):372–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.044.
9. Palacios D., Zabor E., Munoz-Lopez C. et al. Does reduced renal function predispose to cancer-specific mortality from renal cell carcinoma? *Eur Urol* 2021;79(6):774–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.02.035.
10. Di Lullo L., House A., Gorini A. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev* 2015;20(3):259–72. DOI: 10.1007/s10741-014-9460-9.
11. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2034–47. DOI: 10.1681/ASN.2005101085.
12. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
13. Weng S.C., Chen Y.C., Hsu C.Y. et al. Impacts of heart failure and physical performance on long-term mortality in old patients with chronic kidney disease. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:680098. DOI: 10.3389/fcvm.2021.680098.
14. Dong W., Wu J., Suk-Ouichai C. et al. Ischemia and functional recovery from partial nephrectomy: refined perspectives. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):572–8. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.001.

15. Chang K.D., Raheem A.A., Kim K.H. et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. *BJU Int* 2018;22(4):618–26. DOI: 10.1111/bju.14250.
16. Wiener S., Kiziloz H., Dorin R. et al. Predictors of postoperative decline in estimated glomerular filtration rate in patients undergoing robotic partial nephrectomy. *J Endourol* 2014;28(7):807–13. DOI: 10.1089/end.2013.0640.
17. Mir M., 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.2015.01.09.3.
18. Simone G., Gill I., Motttrie A. et al. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(4):632–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.020.
19. Ng C., Gill I., Patil M. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012;61(1):67–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040.
20. D'Urso L., Simone G., Rosso R. et al. Benefits and shortcomings of superselective transarterial embolization of renal tumors before zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1731–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.08.484.
21. Volpe A., Blute M., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(1):61–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.025.
22. Li C.C., Chien T.M., Huang S.P. et al. Single-site sutureless partial nephrectomy for small exophytic renal tumors. *J Clin Med* 2020;9(11):3658. DOI: 10.3390/jcm9113658.
23. Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R. et al. The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol* 2012;30(2):257–63. DOI: 10.1007/s00345-011-0729-5.
24. Antonelli A., Cindolo L., Sandri M. et al. Safety of on- vs off-clamp robotic partial nephrectomy: per-protocol analysis from the data of the CLOCK randomized trial. *World J Urol* 2020;38(5):1101–8. DOI: 10.1007/s00345-019-02879-4.
25. Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002.
26. Melgarejo J., Yang W., Thijs L. et al. Association of fatal and nonfatal cardiovascular outcomes with 24-hour mean arterial pressure. *Hypertension* 2021;77(1):39–48. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14929.
27. Papalia R., Simone G., Ferriero M. et al. Laparoscopic and robotic partial nephrectomy with controlled hypotensive anesthesia to avoid hilar clamping: feasibility, safety and perioperative functional outcomes. *J Urol* 2012;187(4):1190–4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.100.
28. Forastiere E., Claroni C., Sofra M. et al. Evaluation of renal function under controlled hypotension in zero ischemia robotic assisted partial nephrectomy. *Kidney Blood Press Res* 2014;38(2–3):181–5. DOI: 10.1159/000355766.
29. Pansadoro A., Cochetti G., D'amico F. et al. Retroperitoneal laparoscopic renal tumour enucleation with local hypotension on demand. *World J Urol* 2015; 3(3):427–32. DOI: 10.1007/s00345-014-1325-2.
30. Onuigbo M., Agbasi N. Intraoperative hypotension – a neglected causative factor in hospital-acquired acute kidney injury; a Mayo Clinic Health System experience revisited. *J Ren Inj Prev* 2015;4(3):61–7. DOI: 10.12861/jrip.2015.13.
31. Onuigbo M.A.C., Agbasi N. The ignored role of intraoperative hypotension in producing postoperative acute kidney injury—an obligatory appeal for more preventative nephrology. *Curr Hypertens Rev* 2017;13(1):71–8. DOI: 10.2174/1573402112666161229125455.
32. Sun L., Wijeyesundera D., Tait G. et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015;23(3):515–23. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000765.
33. Gu W., Hou B., Kwong J. et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2018;258(2017):68–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.137.
34. Носов А.К., Петров С.Б., Лушина П.А. и др. Fast track при резекции почки. *Онкоурология* 2019;15(3):47–55. [Nosov A.K., Petrov S.B., Lushina P.A. et al. Fast track for partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):47–55. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-47-55.
35. Peña J., Oliveira M., Ochoa D. et al. The road to real zero ischemia for partial nephrectomy. *J Endourol* 2013;27(7):936–42. DOI: 10.1089/end.2012.0676.
36. Kim T.S., Oh J.H., Rhew H.Y. “Off-clamp, non-renorrhaphy” laparoscopic partial nephrectomy with perirenal fat and gerota's fascia reapproximation: Initial experience and perioperative outcomes. *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2014;24(5):339–44. DOI: 10.1089/lap.2013.0333.
37. Джалилов И.Б., Осетник В.К., Мамизев Э.М. и др. Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки. *Онкоурология* 2020;16(2):36–43. [Dzhalilov I.B., Osetnik V.K., Mamizhev E.M. et al. Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43.

Вклад авторов

В.К. Осетник, Н.К. Гаджиев: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 Р.В. Орлова, И.В. Семенякин: обзор публикаций по теме статьи, редактирование финальной версии рукописи;
 И.Б. Джалилов, В.А. Рыбальченко, Д.Д. Шкарупа, И.Н. Кузьмина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.K. Osetnik, N.K. Gadzhiev: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 R.V. Orlova, I.V. Semenyakin: reviewing of publications of the article's theme, editing the final version of the manuscript;
 I.B. Dzhalilov, V.A. Rybalchenko, D.D. Shkarupa, I.N. Kuzmina: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.К. Осетник / V.K. Osetnik: <https://orcid.org/0000-0002-7877-8344>
 Н.К. Гаджиев / N.K. Gadzhiev: <https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>
 И.Б. Джалилов / I.B. Dzhalilov: <https://orcid.org/0000-0001-8899-0798>
 И.В. Семенякин / I.V. Semenyakin: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>
 И.Н. Кузьмина / I.N. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0002-3900-3933>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Рецензия на статью «Лапароскопическая резекция почки: результаты различных техник выполнения операции»

Review of the article "Laparoscopic partial nephrectomy: results of various surgery techniques"

Все резекции важны, все резекции нужны

Почему функция почки важна? С этого вопроса фактически начинается представленный обзор-анализ. Приводимые данные кардиологических, нефрологических и других терапевтических исследований однозначно свидетельствуют, что сохранение функции при операциях на почке не менее важная задача, чем достижение долгосрочных онкологических результатов. Однако способы ее сохранения гораздо менее очевидны. При неопровержимых доказательствах пагубного воздействия тепловой ишемии, убедительно показанных, например, в работах R. Thompson и соавт. [1, 2], в этом обзоре не все пути ее уменьшения представлены в одинаковой степени.

Почти не уделено внимание нередко используемой при резекциях сегментарной и субсегментарной ишемии. Эффективность этого метода была показана многими авторами, в том числе результатами исследований, проведенных в нашей клинике. При этом такой подход является компромиссным: с одной стороны, сохраняет нормальный кровоток в большей части органа, с другой – обеспечивает хорошую визуализацию и существенно уменьшает кровопотерю. В ряде исследований были показаны преимущества сегментарной ишемии при резекции почки в отношении сбережения экскреторной функции как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пережатием почечной артерии [3, 4].

Используемый авторами термин «суперселективное пережатие сосудов почечной ножки» скорее подразумевает их интрапаренхиматозную микродиссекцию с использованием мини-клемм, описанную I. Gill и соавт. Позднее именно такую технику назвали zero ischemia [5–7].

Мне кажется, незаслуженно не уделено внимание и другому методу, предложенному ранее и получившему название half-ischemia, или early unclamping [8, 9]. Такая техника является в определенной степени компромиссной между ишемией и онкологической безопасностью. При этом резекцию выполняют при пережатой почечной артерии в условиях хорошей визуализации, а основные гемостатические мероприятия и восстановление коллекторной системы (при необходимости) – уже после снятия сосудистого зажима, что позволяет сократить время тепловой ишемии. Кровопотеря при этом, однако, увеличивается.

В анализ допустимой тепловой ишемии вкралась некоторая расплывчатость в отношении определения самого термина. В работе продолжительность тепловой ишемии отождествляется со временем «пережатия почечной ножки». Однако степень ишемических повреждений, наблюдающихся при дополнительном пережатии вены (или «почечной ножки»), больше, чем при изолированном пережатии почечной артерии. Поэтому

для объективного анализа результатов, конечно, нужна детализация используемой техники.

Впрочем, ишемия может быть и не тепловой. Использование локальной гипотермии, или холодной ишемии, показало высокую эффективность (в том числе в нашей клинике) при открытой резекции почки. Однако ее применение в лапароскопии сопряжено с решением целого ряда технических аспектов, поэтому не получило широкого распространения. Тем не менее энтузиасты метода воспроизводили его при лапароскопической резекции почки с обнадеживающими результатами [10].

Немного куцей выглядит «отечественная» часть обзора – всего 4 цитируемые российские работы, две из которых принадлежат соавторам этой статьи. Пожалуй, наименее дискуссионна сегодня тема использования управляемой гипотонии. В противопоставление этой методике авторы даже вводят свой термин «управляемая нормотония», обращая внимание читателей для его понимания к ранее опубликованному собственному исследованию [11]. Тем не менее в многочисленных работах, как связанных, так и не связанных с операциями на почке, ранее было показано повреждающее влияние низкого перфузионного давления на экскреторную функцию. Поэтому с выводами авторов, думаю, можно согласиться.

Менее однозначной представляется целесообразность использования до резекции почки суперселективной эмболизации ветвей почечной артерии [12]. Методика, конечно, позволяет снизить кровопотерю и, как правило, выполнить безышемическую резекцию. Однако для этого приходится применять довольно много небезопасного для почки контраста, попадающего и в контралатеральный орган.

Невозможность объять необъятное иллюстрирует большинство аналитических исследований. Эта работа тоже, естественно, не могла равномерно охватить весь спектр применяемых сегодня способов резекции почки. Тем не менее она может внести свой вклад в понимание механизмов и факторов риска повреждения функции почки, которое необходимо для выполнения органосохраняющих операций.

Статья может быть интересна урологам, онкологам, нефрологам.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор

(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)

D.V. Perlin, MD, PhD, Professor

(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Uronephrology Center)

Литература / References

1. Thompson R., Blute M. At what point does warm ischemia cause permanent renal damage during partial nephrectomy? *Eur Urol* 2007;52(4):961–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.04.051.
2. Thompson R., Lane B., Lohse C. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047.
3. Shao P., Qin C., Yin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol* 2011;59(5):849–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.037.
4. Перлин Д.В., Сапожников А.Д., Зипунников В.П. и др. Органосохраняющие лапароскопические операции при раке почки с использованием посегментной ишемии. *Эндоскопическая хирургия* 2014;20(6):9–13. [Perlin D.V., Sapozhnikov A.D., Zipunnikov V.P. et al. Organ-preserving laparoscopic surgeries for renal cancer with the use of segment-by-segment ischemia. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2014;20(6):9–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop201469-13.
5. Ng C., Gill I., Patil M. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012;61(1):67–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040.
6. Gill I., Eisenberg M., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol* 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002.
7. Desai M., de Castro Abreu A., 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.
8. Gill I., Kamoi K., Aron M., Desai M. 800 laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol* 2010;183(1):34–42. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.114.
9. Volpe A., Blute M., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(1):61–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.025.
10. Rogers C., Ghani K., Kumar R. et al. Robotic partial nephrectomy with cold ischemia and on-clamp tumor extraction: recapitulating the open approach. *Eur Urol* 2013;63(3):573–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.029.
11. Джалилов И.Б., Осетник В.К., Мамижев Э.М. и др. Нормотония – новое слово в лапароскопической резекции почки. *Онкоурология* 2020;16(2):36–43. [Dzhalilov I.B., Osetnik V.K., Mamizhev E.M. et al. Normotension – new approach in laparoscopic partial nephrectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-36-43.
12. Cadeddu J.A. Zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: long-term results of a single-center experience. *J Urol* 2012;187(4):1226. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.031.

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней: опыт одного центра и обзор литературы

А.К. Носов¹, Э.М. Мамижев¹, Б.И. Асланов², Р.И. Рябинин¹, Х.Н. Байрамов¹, Д.И. Румянцева¹, М.В. Беркут¹, Д.В. Некрасов¹

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Цель исследования – представить непосредственные результаты выполнения лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней в условиях одного онкоурологического стационара.

Материалы и методы. В исследование были включены 37 пациентов, перенесших лапароскопическую радикальную нефрэктомию с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней по поводу почечно-клеточного рака в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2018 по 2021 г. Проанализированы клинические, рентгенографические, интраоперационные, патоморфологические и послеоперационные параметры пациентов. В системах Medline и PubMed выполнен поиск публикаций, посвященных лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней за последние 10 лет.

Результаты. Среднее время операции составило $275 \pm 60,1$ мин, медиана объема кровопотери – $450 \pm 81,6$ мл (≥ 50 % объема циркулирующей крови – 32,4 %). Интраоперационные осложнения отмечены в 10 (27,0 %) случаях. Послеоперационные осложнения развились у 29,7 % пациентов и достигли III–IV степеней тяжести по шкале Clavien–Dindo у 13,0 % больных. Все пациенты активизированы по программе ускоренной реабилитации fast track. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 5 сут. Обзор литературы выявил клинические случаи и небольшие серии, демонстрирующие техническую осуществимость и безопасность лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией у отдельных пациентов.

Заключение. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией – технически осуществимый подход у тщательно отобранных пациентов с опухолевым тромбом I–III уровней. Оптимальный отбор пациентов, обширный опыт лапароскопии и специализированные центры являются принципиальными элементами для безопасного применения этого метода.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолевый тромб нижней полой вены, уровень опухолевого тромба, нижняя полая вена, сосудистый шов

Для цитирования: Носов А.К., Мамижев Э.М., Асланов Б.И. и др. Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней: опыт одного центра и обзор литературы. Онкоурология 2022;18(1):26–37. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-26-37.

Laparoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava level I–III thrombectomy: experience of one center and literature review

A.K. Nosov¹, E.M. Mamizhev¹, B.I. Aslanov², R.I. Ryabinin¹, Kh.N. Bayramov¹, D.I. Rumyantseva¹, M.V. Berkut¹, D.V. Nekrasov¹

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint-Petersburg 195067, Russia

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Objective. Radical nephrectomy with thrombectomy of the inferior vena cava is the preferred treatment for renal cell carcinoma with an tumor thrombosis. We describe our experience and present review of the literature evaluating the feasibility and safety of laparoscopic nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy.

Materials and methods. The study included 37 patients who underwent laparoscopic radical nephrectomy with level I–III thrombectomy for renal cell carcinoma in our institution from 2018 to 2021. We analyzed the clinical, radiographic, intraoperative, pathological and postoperative parameters of the patients. The literature was reviewed by the Medline search engine, PubMed, with a review of publications on laparoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava level I–III thrombectomy.

Results. The mean operation time was 275 ± 60.1 min, the median blood loss was 450 ± 81.6 ml (≥ 50 % of the circulating blood volume – 32.4 %). Intraoperative complications were observed during 10 (27.0 %) operations. Postoperative complications developed in 29.7 % of patients and reached grades III–IV according to the Clavien–Dindo scale on 13.0 % ill. All patients are activated according to the fast track rehabilitation program. The average hospital stay was 5 days. A literature review identified clinical cases and small series demonstrating the technical feasibility and safety of laparoscopic radical nephrectomy with thrombectomy in selected patients.

Conclusion. Laparoscopic radical nephrectomy with thrombectomy is a technically feasible approach in carefully selected patients with level I–III tumor thrombosis. Optimal patient selection, extensive experience in laparoscopy and specialized centers are essential for the safe use of this technique.

Key words: renal cell carcinoma, inferior vena cava tumor thrombosis, tumor thrombosis level, inferior vena cava, vascular suture

For citation: Nosov A.K., Mamizhev E.M., Aslanov B.I. et al. Laparoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava level I–III thrombectomy: experience of one center and literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):26–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-26-37.

Введение

Пациенты с установленным диагнозом почечно-клеточного рака с наличием опухолевого тромба нижней полой вены (НПВ) I–III уровней при отсутствии лечебной тактики имеют крайне неблагоприятный прогноз [1, 2]. Одногодичная опухолевоспецифическая выживаемость у таких пациентов не достигает 29 %, а медиана составляет около 5 мес от момента установки диагноза [3]. Радикальная нефрэктомия с тромбэктомией является традиционным и эффективным вариантом лечения таких случаев, которое может улучшить прогноз заболевания с показателями 5-летней опухолевоспецифической выживаемости до 40–65 % [4]. Открытая операция считается традиционным подходом при опухолевом тромбе НПВ, однако имеет свои недостатки в виде выраженной хирургической травмы и длительного периода восстановления.

В настоящее время все более популярными становятся минимально инвазивная хирургия и лапароскопическая техника. Так, в большинстве центров стали выполнять лапароскопическую радикальную нефрэктомию с тромбэктомией из НПВ [5]. В 1996 г. E. McDougall и соавт. описали первый случай лапароскопической операции без конверсии по поводу рака почки с опухолевым тромбом I уровня по классификации Мейо [6]. В 2006 г. F.R. Romero и соавт. сообщили о первом случае полностью лапароскопической операции по поводу рака почки с опухолевым тромбом II уровня [7].

Однако важно понимать, что лапароскопическая хирургия — минимально инвазивное лечение с терапевтическим эффектом, нередко требующим более сложной оперативной техники и клинического опыта,

которое в крупных масштабах должно выполняться в high volume центрах.

Цель исследования — представить собственные результаты лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ I–III уровней, выполненной на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные 37 пациентов с клиническим диагнозом опухоли почки, осложненной опухолевым венозным тромбом. Пациенты были подвергнуты хирургическому лечению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2018 по 2021 г. У всех больных опухолевый тромб исходил из почечной вены. Во всех случаях радикальная нефрэктомия с тромбэктомией была выполнена одним хирургом.

В данной работе оценивали периоперационные клинические параметры: возраст, индекс массы тела, клиническую стадию опухоли, результаты предоперационной визуализации, предполагаемый объем кровопотери, длительность операции (определяемую как время от первого разреза до полного ушивания раны), продолжительность пребывания в стационаре, наличие положительного хирургического края, а также время и статус последующего наблюдения. Наличие опухолевого тромба НПВ мы определяли с использованием действующей классификации Мейо [8].

Наличие опухолевого тромба НПВ до операции устанавливали по данным одного или сочетания методов визуализации: компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости с внутривенным

контрастированием, эхокардиографии, ультразвукового исследования (УЗИ) НПВ с доплерографией.

Техника операции. При лапароскопическом доступе к почке мы использовали классический доступ в положении пациента на здоровом боку с валиком под поясницей и подставкой для руки. Следует отметить, что при опухоли левой почки с опухолевым тромбом I уровня осуществляли доступ из левого латерального канала. При опухолевом тромбе II–III уровней выполняли интраоперационную репозицию пациента на правый бок в целях осуществления дальнейших этапов хирургического лечения. С помощью иглы Вереша накладывали пневмоперитонеум (давление в брюшной полости 14 мм рт. ст.), параумбиликально в верхней точке Калька (на 1 см выше и латеральнее пупка) устанавливали троакар 10 мм, вводили лапароскоп (оптика 30°). Далее под контролем зрения устанавливали дополнительные рабочие троакары в подреберную и подвздошную области по передней подмышечной линии (порты 12 мм). Устанавливали дополнительный порт (5 мм) по срединной линии живота под мечевидным отростком (рабочий порт ассистента), а также дополнительный порт в подреберье по парастеральной линии (для отведения и фиксации печени). По боковому каналу рассекали париетальную брюшину. Мобилизовали и отводили медиально отдел ободочной кишки. Визуализируя общую подвздошную вену с последующим переходом на НПВ, выполняли паракавальную, аортокавальную лимфодиссекцию до почечных сосудов. Тем самым мобилизовали НПВ, контралатеральную почечную вену. Выделяли почечную артерию, трижды клипировали клипсами Hem-o-lock и пересекали.

Далее выделяли почечную вену, в которой визуализировали потенциальный опухолевый тромб. Дополнительно выполняли УЗИ интраоперационно, что позволило достоверно определить границы верхушки опухолевого тромба. На дистальный край мобилизованной НПВ, ниже почечных вен, накладывали резиновый жгут, аналогичный жгут накладывали на контралатеральную почечную вену.

Выполнение операции сопровождалось использованием интраоперационного УЗИ и аппарата аутоотрансфузии Cell Saver. Случаи, демонстрирующие визуализацию, интраоперационные данные при опухолевых тромбах I–III уровней, показаны на рис. 1–6.

Тромбэктомия при опухолевых тромбах I уровня.

При опухолевых тромбах I уровня через дополнительное отверстие на передней брюшной стенке накладывали зажим Сатинского выше почечных сосудов с оттеснением верхушки тромба. Холодными ножницами вскрывали стенку НПВ, извлекали опухолевый тромб, иссекали почечную вену с тромбом. Дефект НПВ прошивали непрерывным однорядным швом нитью пролен 4/0. Снимали поэтапно зажим Сатинского, резиновые жгуты с дистального отдела НПВ и контралатеральной почечной вены. Проводили контроль гемостаза и герметичности вены. Препарат извлекали через расширенное отверстие для порта в подвздошной области (см. рис. 1, 2).

Тромбэктомия при опухолевых тромбах II уровня.

При опухолевых тромбах II уровня на дистальный край мобилизованной НПВ, ниже почечных вен, накладывали резиновый жгут, аналогичный жгут накладывали на контралатеральную почечную вену. В дополнительное отверстие на передней брюшной стенке вводили зажим

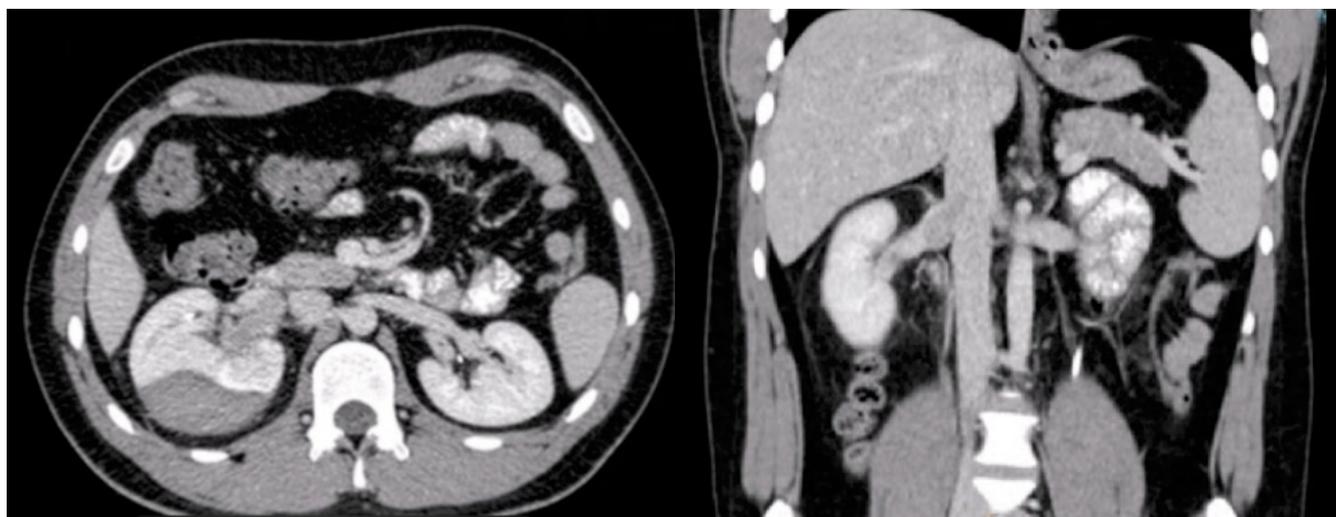
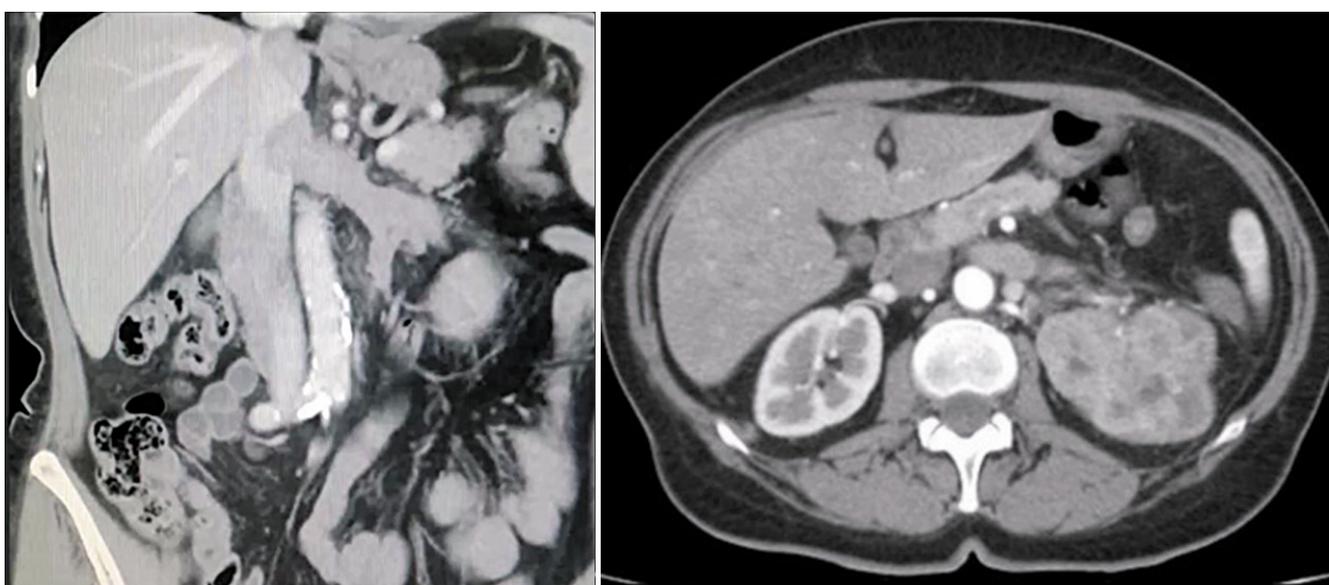
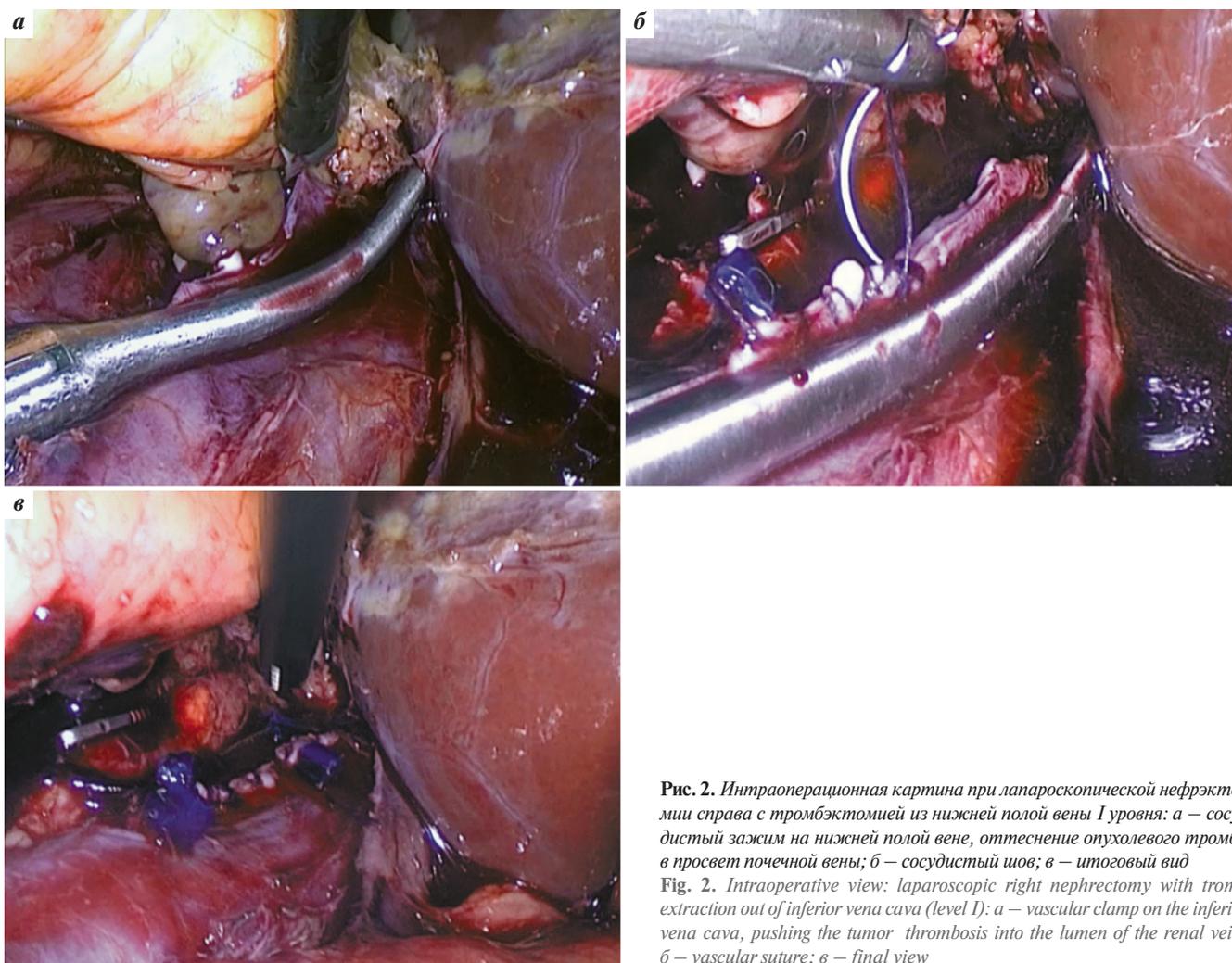


Рис. 1. Предоперационные данные: подкапсулярная гематома и опухоль правой почки, опухолевый тромб нижней полой вены I уровня
Fig. 1. Preoperative data: subcapsular hematoma and tumor of the right kidney, cancer-associated thrombosis in vena cava inferior (level I)



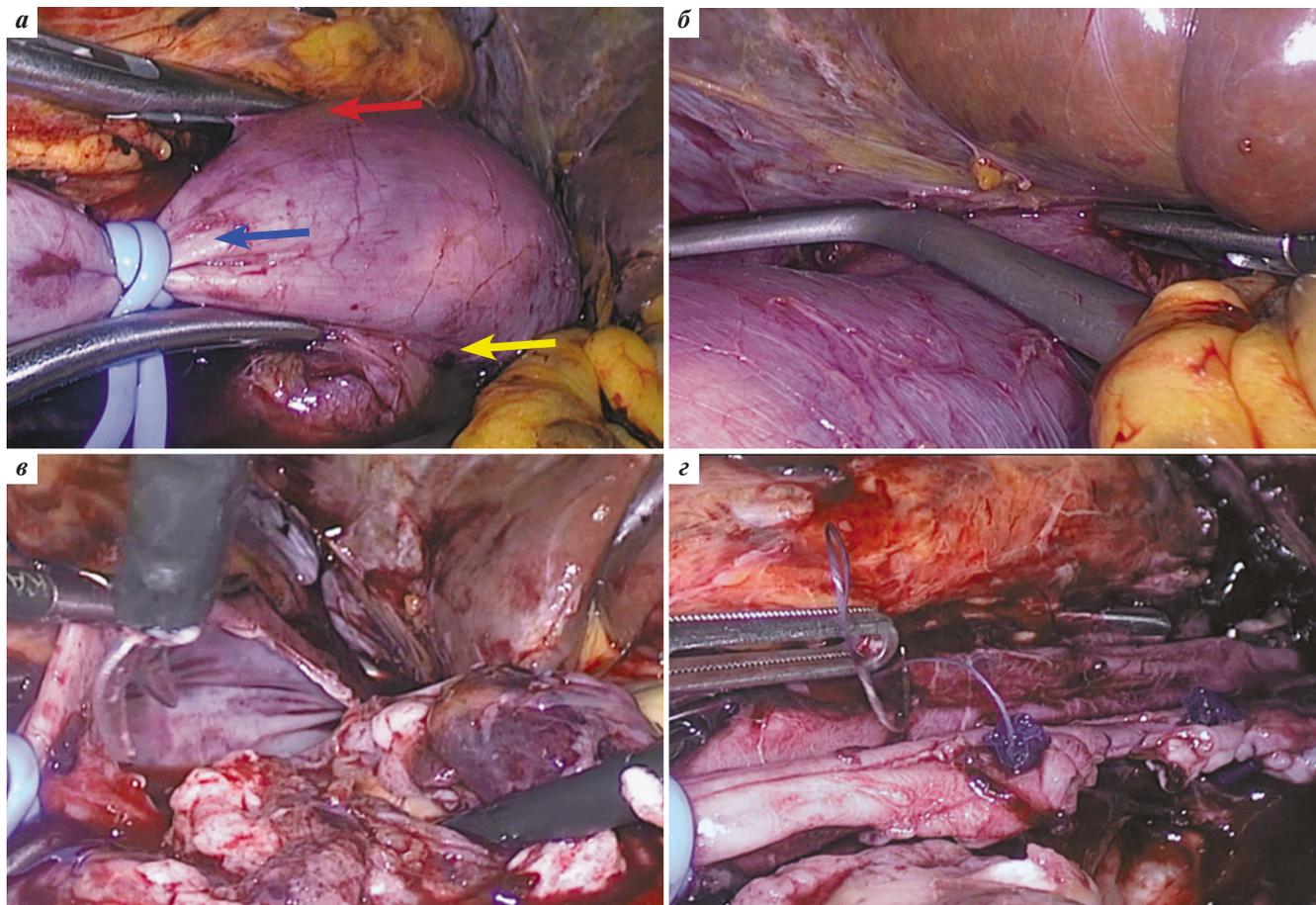


Рис. 4. Интраоперационная картина: а – наложение турникета дистальнее опухолевого тромба нижней полой вены II уровня (синяя стрелка), сосудистый зажим на контралатеральной почечной вене справа (красная стрелка), вскрыт просвет левой почечной вены с опухолевым тромбом (желтая стрелка); б – сосудистый зажим Сатинского наложен проксимальнее опухолевого тромба нижней полой вены II уровня; в – вскрытие просвета нижней полой вены и экстракция опухолевого тромба II уровня; з – тромбэктомия II уровня, сосудистый шов на нижней полой вене, итоговый вид

Fig. 4. Intraoperative view: а – tourniquet on inferior vena cava (level II) at distal part of tumor thrombosis (blue arrow), vascular clamp on the contralateral renal vein on the right side (red arrow), open left renal vein with tumor thrombosis (yellow arrow); б – Satinsky's vascular clamp is applied proximal to the tumor thrombosis inferior vena cava (level II); в – incision of the inferior vena cava and extraction of the tumor thrombosis (level II); з – after thromb extraction out of inferior vena cava (level II), final view

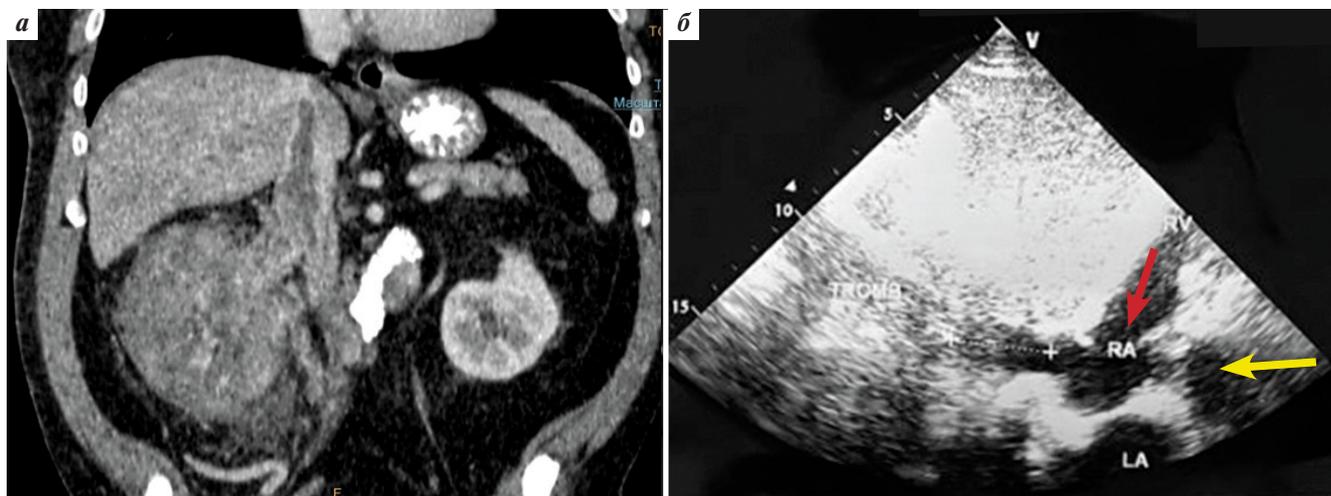


Рис. 5. Предоперационные данные: а – компьютерная томограмма. Опухоль правой почки, опухолевый тромб нижней полой вены III уровня; б – ультразвуковое исследование положения опухолевого тромба в нижней полой вене III уровня, расстояние (красная стрелка) до правого предсердия (желтая стрелка)

Fig. 5. Preoperative data: а – CT. Tumor of the right kidney, inferior vena cava tumor thrombosis (level III); б – ultrasound view of the thrombosis position in inferior vena cava (level III), distance (red arrow) to the right atrium (yellow arrow)

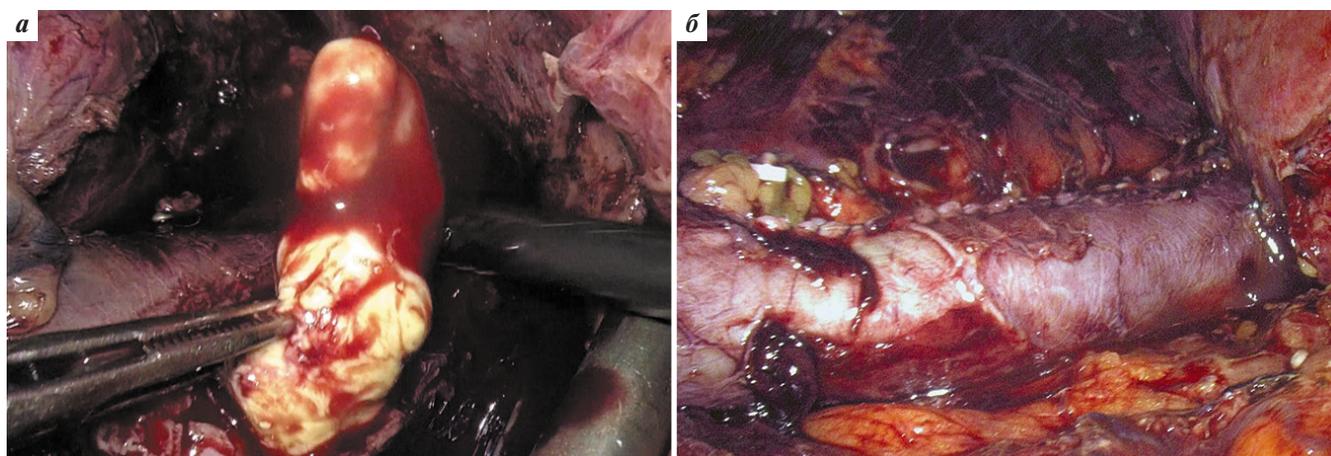


Рис. 6. Интраоперационная картина: а – экстракция головки опухолевого тромба III уровня в просвет вскрытой нижней полой вены; б – тромбэктомия III уровня, сосудистый шов на нижней полой вене, итоговый вид
Fig. 6. Intraoperative view: a – incision of the inferior vena cava (level III) and extraction of the tumor thrombosis; б – after thromb extraction out of inferior vena cava (level III), final view

Сатинского, устанавливали выше почечных сосудов, без пережатия НПВ. Холодными ножницами вскрывали стенку НПВ, зажимом подтягивали опухолевый тромб с оттеснением верхушки тромба и пережатием НПВ зажимом Сатинского. При перекрытом венозном кровотоке иссекали правую почечную вену с тромбом. Дефект НПВ прошивали непрерывным однорядным швом нитью пролен 4/0. Снимали поэтапно зажим Сатинского, резиновые жгуты с дистального отдела НПВ и контралатеральной почечной вены (см. рис. 3, 4).

Тромбэктомия при опухолевых тромбах III уровня.

При опухолевых венозных тромбах III уровня (в представленной серии характер опухолевого тромба был флотирующий, что позволило осуществить контроль верхней границы тромба без дополнительной мобилизации печени на уровне ее нижнего края) проводили каватомию после пережатия инфраренального отдела НПВ и контралатеральной почечной вены. Стоит отметить, что головку опухолевого тромба под давлением крови и за счет аккуратной последовательной тракции выводили в каватомический разрез, после чего на подпеченочный отдел НПВ непосредственно на границе с ее внутривенным отделом накладывали зажим Сатинского, предварительно введенный в брюшную полость через дополнительное отверстие в брюшной стенке. После полного извлечения тромба дефект НПВ восстанавливали за счет непрерывного однорядного обвивного шва нитью пролен 4/0. После этого поэтапно снимали зажим Сатинского, резиновые жгуты с дистального отдела НПВ и контралатеральной почечной вены (см. рис. 5, 6).

Ведение пациентов. Всем пациентам применяли все основные компоненты программы ускоренной реабилитации fast track. Перед операцией с больным проводили беседу, в ходе которой ему объясняли принципы

и организационные шаги ранней реабилитации в условиях стационара. Подготовку кишечника не выполняли, прием твердой пищи ограничивался за 6 ч до хирургического вмешательства, за 2 ч до операции больной выпивал 200 мл 10 % раствора глюкозы. Бритье операционного поля с обработкой кожи антисептиками осуществляли в предоперационной, проводили только периоперационную антибактериальную профилактику. Профилактику опухолевого венозного тромба и тромбоэмболии легочных артерий рассчитывали согласно дооперационной шкале Caprini. Премедикацию в отделении не выполняли, а для анестезии использовали опиоидные анальгетики.

Раннее пробуждение и экстубацию с переводом на самостоятельное дыхание выполняли на операционном столе (за исключением пациентов с массивной кровопотерей). Окончательное пробуждение осуществляли в палате интенсивной терапии в течение 2–3 ч с последующим переводом в профильное отделение, где сразу начиналась ранняя активизация больного. Пациент садился в кровати и вставал в присутствии врача отделения, последующий режим был без ограничений.

В первые часы перевода пациента в палату проводили дыхательную гимнастику с тренажером, обеспечивающим нагрузку на вдохе, в режиме 5–6 вдохов каждый час, при этом пациент должен был поднимать не менее 2 шариков тренажера.

Благодаря адекватному обезболиванию послеоперационный бандаж не использовали. При завершении наркоза пациент получал 1000 мг (100 мл) парацетамола внутривенно, эту же инфузию повторяли через час. При поступлении в профильное отделение больному перорально назначали нестероидные противовоспалительные препараты (декскетопрофен) 2 раза в сутки и препараты на основе парацетамола до 4 раз в сутки. Подобная

комбинация парацетамола и ингибиторов циклооксигеназы 2 обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем каждый препарат в отдельности [9]. Болевой синдром оценивали по визуальной аналоговой шкале (числовой рейтинговой шкале оценки боли NRS) с числовой интерпретацией от 0 до 10: 0 – боль отсутствует, 5 – умеренная боль, 10 – сильнейшая боль. При оценке >4 терапию дополняли парацетамолом внутривенно или при нивелирующемся болевом синдроме – опиоидным анальгетиком.

Результаты

Базовая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 61 (53–74) год, соотношение мужчин и женщин – 2:1. Опухоль правой почки имела место в 30 (81,1 %), левой – в 7 (18,9 %) случаях. Среди 37 пациентов, которым проведена лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ, тромбэктомия I уровня выполнена 13 пациентам, II уровня – 17, III уровня – 7.

Все пациенты имели множественные сопутствующие заболевания, относящиеся к категории повышенного риска хирургического вмешательства. Средний балл по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) составлял 3 (2–4). Статус 2 по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) имели 12 из 37 пациентов. Средневзвешенный индекс коморбидности и комбинированная оценка состояния и возраста составляли 5 (2–8) и 7 (4–10) соответственно.

Среднее время операции составило 275 (140–370) мин, медиана объема кровопотери – 450 (200–2100) мл. Кровопотеря ≥50 % объема циркулирующей крови, трактованная как массивная, зарегистрирована в 32,4 % случаев. Пациенты с более крупными (>8 см) первичными опухолями имели значительно повышенную кровопотерю. Патоморфологическая оценка выявила первичный почечно-клеточный рак у 35 пациентов, у 2 пациентов наблюдалась светлоклеточная саркома. Края резекции во всех случаях были отрицательными.

Интраоперационные осложнения отмечены у 10 (27,0 %) пациентов и включали тромбоэмболию легочной артерии (18,9 %), инфаркт миокарда (5,4 %), ранение крупных сосудов (2,7 %). Послеоперационные осложнения развились у 29,7 % пациентов и достигли III–IV степеней тяжести по шкале Clavien–Dindo у 13,0 % больных. В структуре осложнений фигурировали кровотечение (2,7 %), органная и полиорганная недостаточность (5,4 %) и инфекция (5,4 %). Повторное хирургическое вмешательство потребовалось 1 пациенту. Интраоперационная и послеоперационная летальность в ранний период не отмечена.

Все пациенты активизированы. На 1-е сутки после оперативного вмешательства интенсивность боли у пациентов требовала использования пероральных анальгетиков (на основе парацетамола 4 раза в сутки

Таблица 1. Клинические и периоперационные данные пациентов при лапароскопической нефрэктомии с тромбэктомией из нижней полой вены I–III уровней

Table 1. Clinical and perioperative data of patients who have undergone laparoscopic nephrectomy with inferior vena cava level I–III thrombectomy

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (min–max), лет Median age (min–max), years	61 (53–74)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	29 (78,4)
женский female	8 (21,6)
Медиана индекса массы тела (min–max), кг/м ² Median body mass index (min–max), kg/m ²	26,3 (16,4–36,2)
Сторона поражения, n (%): Side affected, n (%):	
правая right	30 (81,1)
левая left	7 (18,9)
Медиана диаметра опухоли почки (min–max), см Median diameter of the kidney tumor (min–max), cm	14 (10–24)
Уровень опухолевого тромба, n (%): Level of tumor thrombosis, n (%):	
I	13 (35,2)
II	17 (45,9)
III	7 (18,9)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
pT3bN0	25 (67,6)
pT3bN+	12 (32,4)
Медиана длины опухолевого тромба (min–max), см Median tumor thrombosis length (min–max), cm	6,5 (3,2–8,1)
Медиана диаметра опухолевого тромба (min–max), см Median tumor thrombosis diameter, cm	3,4 (2,0–3,5)

по 1 таблетке и декскетопрофен 2 раза в сутки по 1 таблетке). Только 16,2 % пациентов потребовалось дополнительное обезболивание наркотическими анальгетиками в 1-е сутки без продолжения в последующем периоде.

При оценке болевого синдрома по шкале NRS медиана уровня боли соответствовала 3 ± 1,5 балла. В период с 1-х по 5-е сутки средний балл по шкале S-LANSS (Лидской шкале оценки нейропатических симптомов

и признаков) во всех исследуемых группах был не выше 11. Это подтверждает, что нейропатический компонент формирования болевого синдрома отсутствовал весь острый период после хирургического вмешательства.

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

Ни у одного пациента интра- и послеоперационно не устанавливалась дренажная система. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 5 (3–12) дней. Поздних (90 дней) осложнений после операции не отмечено ни у одного пациента. Медиана времени наблюдения составила 11 мес. За этот период местных рецидивов и прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

Обсуждение

Первые шаги лапароскопической нефрэктомии с тромбэктомией были предприняты на животных в целях расширения минимально инвазивных хирургических процедур. Инициаторами данной идеи были А.Ф. Fergany и соавт., которые сообщили о первом успешном хирургическом опыте и выживании свиней, что продемонстрировало техническую осуществимость только лапароскопического подхода при тромбэктомии [10].

Клинические данные обычно сфокусированы на пациентах с опухолевыми тромбами I уровня. Так, С.Р. Sundaram и соавт. сообщили о первом опыте лапароскопической нефрэктомии с ручным ассистированием по поводу почечно-клеточного рака у пациента с опухолевым тромбом I уровня. Диссекцию почки и контроль за крупными сосудами осуществляли вручную, интраоперационное УЗИ использовали для определения границ опухолевого тромба. Порт для ручной ассистенции был увеличен разрезом до 11 см, чтобы облегчить извлечение препарата. Несмотря на то что в дальнейшем пациент умер от инфаркта миокарда, исследование С.Р. Sundaram и соавт. продемонстрировало технические маневры и сложности данной процедуры [11].

I.М. Varkarakis и соавт. ретроспективно проанализировали и опубликовали предварительные результаты их опыта лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ. В исследовании 4 тщательно отобранных пациента с почечно-клеточным раком и опухолевым тромбом I уровня подверглись лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии с тромбэктомией из НПВ. В отличие от техники, используемой С.Р. Sundaram и соавт. [11], I.М. Varkarakis и соавт. мобилизовали почку и сосуды, в том числе НПВ, лапароскопически. Интраоперационное УЗИ было также использовано для демаркации тромба. Модифицированные боковые разрезы (от 8 до 12 см) были сделаны для извлечения препарата. Интраоперационные и послеоперационные осложнения не зафиксированы. Все пациенты в ходе 6-месячного наблюдения живы [5].

В 2006 г. F.R. Romero и соавт. сообщили о первом успешном опыте полностью лапароскопической операции по поводу рака почки с опухолевым тромбом II уровня. Авторы объяснили свой успех тщательным отбором пациентов, а также большим опытом выполнения лапароскопических операций на почках [7].

По мнению других специалистов, применение лапароскопического доступа для подобных операций имеет свои ограничения, так как требуется дополнительный разрез для удаления препарата, а также обязательный точный контроль над сосудами для предотвращения интраоперационных осложнений [5]. V. Disanto и соавт., напротив, продемонстрировали возможность забрюшинной лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией. Данный подход включал лапароскопическую мобилизацию почки и крупных сосудов с последующей конверсией для обеспечения безопасной каватомии и извлечение опухолевого тромба. Преимущество такой операции заключалось в отсутствии необходимости мобилизации печени, двенадцатиперстной и толстой кишки, а также в быстром доступе к полой вене [12]. Однако пациентам с уровнем опухолевого тромба II или выше забрюшинная методика не может обеспечить адекватный доступ к полой вене, контралатеральной почечной вене и другим сосудистым структурам.

G.L. Martin и соавт. сообщили о 7-летнем опыте применения лапароскопической нефрэктомии у пациентов с опухолевым тромбом почечной вены или НПВ. В исследовании с 2000 по 2007 г. были ретроспективно идентифицированы в общей сложности 14 пациентов, среди них 4 пациента имели опухолевый тромб II уровня [13]. Подход авторов был схож с техникой С.Р. Sundaram и соавт. [11]. Сочетание тактильных ощущений и ранней перевязки почечной артерии облегчает ретракцию опухолевого тромба, что, по мнению G.L. Martin и соавт., делает интраоперационное УЗИ ненужным. Также в данном исследовании не сообщалось об интраоперационных осложнениях. Авторы пришли

к выводу о том, что такой подход осуществим и безопасен при тщательном отборе пациентов [13].

Данное расширенное оперативное вмешательство улучшает показатели общей выживаемости пациентов с опухолевым тромбом НПВ. Однако, по данным M.L. Blute и соавт., подобное хирургическое вмешательство ассоциировано с высокой частотой нежелательных явлений (до 38 %) и риском периоперационной летальности (от 4 до 10 %, по данным разных авторов) [2]. R.J. Karnes и соавт. представили данные о том, что частота осложнений увеличивается с повышением уровня опухолевого тромба НПВ: 18 % при уровне I, 20 % при уровне II, 26 % при уровне III и 47 % при уровне IV [14].

По опыту нашего центра, полностью интракорпоральная лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией — технически и профессионально затратная операция с учетом необходимости кольцевого рассечения НПВ, обработки сосудов, например формирования швов и гемостаза, а также работы с опухолевым конгломератом большого размера. В случае опухоли левой почки и опухолевого тромба НПВ предварительно необходимо провести мобилизацию двенадцатиперстной кишки из правого доступа, а мобилизацию нисходящей толстой кишки, селезенки и поджелудочной железы — из левого доступа в положении на контралатеральном боку. При уровне опухолевого тромба III мы дополнительно выполняем мобилизацию печени и НПВ на протяжении до диафрагмы с доступом к печеночным венам. При манипуляции с сосудами целесообразно раннее пересечение почечной артерии с последующей мобилизацией почки и манипуляциями с почечной веной. Это связано с тем, что при снижении кровотока почка незначительно уменьшается, снижается уровень кровопотери, что технически облегчает работу с органом.

По мнению V.S. Subramanian и соавт., первичный сосудистый доступ через почечную артерию также облегчает работу с НПВ [15]. S. Chorgha и соавт. сообщили о проведении эмболизации почечной артерии до операции у 80,3 % пациентов [16]. В нашем исследовании предоперационная эмболизация не выполнялась ни у одного пациента, однако был проведен ранний контроль правой почечной артерии.

Радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ связана с риском тромбоэмболии легочной артерии в результате опухолевого тромба. Для того чтобы предотвратить данное осложнение, S. Chorgha и соавт. предложили собственную методику тромбэктомии из НПВ «сначала резекция НПВ, затем мобилизация почки» [16]. В нашем исследовании мы дважды накладывали турникет на дистальный конец опухолевого тромба и ни в одном случае не устанавливали фильтр НПВ [17].

В некоторых сообщениях упоминается конверсия доступа после мобилизации почки и перевязки почечной артерии для сосудистого доступа и манипуляций

на НПВ [18, 19]. В нашем исследовании сосудистый шов НПВ выполнен во всех случаях интракорпорально, аналогично тому, что упоминалось в некоторых других работах [20, 21].

Определение продолжительности блока венозного возврата от нижней конечности и второй почки является одним из важных вопросов, который следует учитывать. Предел времени пережатия НПВ зависит от уровня пережатия НПВ. Мы считаем, что при пережатии НПВ с каудальной стороны по отношению к печеночной вене ограничений по времени нет, поскольку при опухолях правой почки необходимо сохранить левую почку, но венозный кровоток из левой почечной вены проходит в коллатеральный отток через надпочечниковую, гонадную и поясничную вены. При пережатии НПВ с головной стороны до соединения печеночной вены в целях контроля кровотока из печеночной вены требуется маневр Прингла. По мнению J.P. Heaney и соавт., маневр Прингла не влияет на функцию печени в течение 15 мин, поэтому опухолевый тромб должен быть извлечен с проксимальной стороны НПВ за ограниченное время, а далее НПВ следует повторно зажать на каудальной стороне, чтобы освободить зажим с печеночной артерии и воротной вены [22].

Перед операцией принципиально важно знать адгезию полых вен, количество поясничных вен и уровень опухолевых тромбов, так как они могут повлиять на хирургическую тактику и исход операции. Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография считаются эффективными методами оценки степени распространения опухолевого тромба, окклюзии НПВ и наличия венозных аномалий в инфраренальной НПВ [14, 23]. Во время операции ценным интраоперационным инструментом является интраоперационное УЗИ с цветным доплеровским сканированием. В. Wang и соавт. сообщили о некоторых случаях, когда опухолевый тромб был более развитым, чем при предоперационной оценке [24]. Таким образом, мы считаем, что интраоперационное использование УЗИ является важным дополнением операции.

Сводные данные исследований лапароскопических радикальных нефрэктомий с тромбэктомией из НПВ приведены в табл. 2.

Дополнительно в нашей работе мы подтвердили важность протокола ERAS (ускоренного восстановления после операции), в частности мультимодального профилактического обезболивания пероральными анальгетиками. Минимально инвазивный доступ и активизация пациента через 2 ч после операции обеспечивают лучший контроль над болью в раннем послеоперационном периоде и способствуют меньшему формированию хронического болевого синдрома. Применение элементов раннего восстановления наглядно снижает число послеоперационных осложнений. Таким образом, система периоперационной ранней

Таблица 2. Обзор исследований лапароскопических радикальных нефрэктомий с тромбэктомией из нижней полой вены II уровня и выше
Table 2. Summary of studies analyzing laparoscopic radical nephrectomy with inferior vena cava level ≥II thrombectomy

Автор, год Author, year	Число пациентов Number of patients	Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	Балл по классификации ASA ASA score	Уровень опухолевого тромба Tumor thrombosis level	Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss (range), mL	Среднее время операции (диапазон), мин Mean surgery duration (range), min	Средняя длительность госпитализации (диапазон), дни Mean length of hospital stay (range), days	Хирургический край Resection margin	Осложнения Complications	Среднее время последующего наблюдения (диапазон), мес Mean follow-up time (range), months	Прогрессирование заболевания Progressive disease
C.P. Sundaram, и соавт., 2002 [11] C.P. Sundaram et al., 2002 [11]	1	Н/д N/a	Н/д N/a	II	12,5	500	Н/д N/a	3	Отрицательный Negative	Смерть Death	Н/д N/a	Н/д N/a
I.M. Varkarakis и соавт., 2004 [5] I.M. Varkarakis et al., 2004 [5]	4	32,8	2,8	II	9 (6–13)	517 (250–900)	248 (225–274)	6,2 (4–11)	Отрицательный Negative	Нет None	6	Нет No
V. Disanto и соавт., 2005 [12] V. Disanto et al., 2005 [12]	1	Н/д N/a	Н/д N/a	II	7	300	105	6	Отрицательный Negative	Нет None	4	Нет No
F.R. Romero и соавт., 2006 [7] F.R. Romero et al., 2006 [7]	1	Н/д N/a	Н/д N/a	II	7,5	200	143	2	Отрицательный Negative	Нет None	1	Н/д N/a
G.L. Martin и соавт., 2008 [13] G.L. Martin et al., 2008 [13]	4	Н/д N/a	Н/д N/a	II	6,8 (5–8,5)	120 (50–200)	129 (115–151)	3,25 (1–7)	Отрицательный Negative	Нет None	32 (14–37)	Легочный метастаз через 2 мес у 1 пациента Lung metastasis after 2 months in 1 patient
А.К. Носов и соавт., 2021 (настоящее исследование) A.K. Nosov et al., 2021 (current study)	7	31,8	3	II–III	9,1 (6–12,8)	600 (400–4850)	240 (159–330)	5 (3–28)	Отрицательный Negative	43 %	16 (6–42)	1 пациент с рецидивом умер от заболевания 1 patient with relapse died due to disease progression 1 patient with lung cancer, alive

Примечание. ASA – Американское общество анестезиологов; н/д – недоступно.
Note. ASA – American Society of Anesthesiologists; n/a – not available.

реабилитации при лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией обеспечивает быструю реабилитацию больных, что позволяет вдвое сократить этап стационарного лечения.

Заключение

В нашем исследовании было несколько ограничений. Во-первых, это ретроспективное нерандомизированное исследование в одном учреждении с небольшой выборкой пациентов, во-вторых, отсутствуют данные, сравнивающие лапароскопическую радикальную нефрэктомию с тромбэктомией с открытым доступом. Однако, несмотря на эти ограничения и относительно положительные

хирургические исходы, мы считаем, что настоящее исследование имеет клиническое значение.

Для выполнения лапароскопической радикальной нефрэктомии с тромбэктомией хирург должен хорошо знать хирургическую анатомию, особенно крупных сосудов и печени, а также иметь опыт обращения с крупными сосудами, техники наложения швов. Полностью лапароскопическая радикальная нефрэктомия с тромбэктомией I–III уровней является сложной операцией, которая может быть осуществима и безопасно выполнена особенно высококвалифицированными хирургами в специализированных центрах у тщательно отобранных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049.
- Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU Int* 2004;94(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
- Reese A.C., Whitson J.M., Meng M.V. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol* 2013;31(7):1305–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.12.006.
- Al Otaibi M., Abou Youssif T., Alkhalidi A. et al. Renal cell carcinoma with inferior vena caval extension: impact of tumour extent on surgical outcome. *BJU Int* 2009;104(10):1467–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08575.x.
- Varkarakis I.M., Bhayani Sam B., Allaf Mohamad E. et al. Laparoscopic-assisted nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy: preliminary results. *Urology* 2004;64(5):925–9. DOI: 10.1016/j.urology.2004.05.044.
- McDougall E., Clayman R.V., Elashry O.M. Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: the Washington University experience. *J Urol* 1996;155(4):1180–5. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66207-4.
- Romero F.R., Muntener M., Bagga H.S. et al. Pure laparoscopic radical nephrectomy with level II vena caval thrombectomy. *Urology* 2006;68(5):1112–4. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1084.
- Kirkali Z., Van Poppel H. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. *Eur Urol* 2007;52(3):658–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.009.
- Kehlet H. Fast-track colorectal cancer surgery. *Ugeskr Laeger* 2005;167(44):4185–6.
- Fergany A.F., Gill I.S., Schweizer D.K. et al. Laparoscopic radical nephrectomy with level II vena caval thrombectomy: survival porcine study. *J Urol* 2002;168(6):2629–31. DOI: 10.1097/01.ju.0000034999.02786.9a.
- Sundaram C.P., Rehman J., Landman J., Oh J. Hand assisted laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus. *J Urol* 2002;168(1):176–9.
- Disanto V., Pansadoro V., Portoghese F. et al. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with infrahepatic vena caval thrombus. *Eur Urol* 2005;47(3):352–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.010.
- Martin G.L., Castle E.P., Martin A.D. et al. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: Seven-year experience. *J Endourol* 2008;22(8):1681–5. DOI: 10.1089/end.2008.0035.
- Karnes R.J., Blute M.L. Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5(6):329–39. DOI: 10.1038/ncpuro1122.
- Subramanian V.S., Stephanson A.J., Goldfarb D.A. et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009;74(1):154–9. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.084.
- Chopra S., Simone G., Metcalf C. et al. Robot-assisted Level II–III inferior vena cava tumor thrombectomy: step-by-step technique and 1-year outcomes. *Eur Urol* 2017;72(2):267–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.066.
- Woodruff D., van Veldhuizen P., Muehlebach G et al. The perioperative management of an inferior vena cava tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2013;13(5):517–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.03.006.
- Distanto V., Pansadoro V., Portoghese F. et al. Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with infrahepatic vena cava thrombus. *Eur Urol* 2005;47(3):352–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.11.010.
- Hoang A.N., Vaporcyian A.A., Matin S.F. Laparoscopy-assisted nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy for level II to III tumor thrombus: a single-institution experience and review of the literature. *J Endourol* 2010;24(6):1005–112. DOI: 10.1089/end.2009.0532.
- Bansal R.K., Tu H.Y., Drachenberg D. et al. Laparoscopic management of advanced renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava thrombus. *Urology* 2014; 83(4):812–7. DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.060.
- Wang W., Wang L., Xu J. et al. Pure retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for right renal masses with renal vein and inferior vena cava thrombus. *J Endourol* 2014;28(7):819–24. DOI: 10.1089/end.2014.0066.
- Heaney J.P., Stanton W.K., Halbert D.S. et al. An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg* 1966;163(2):237–41. DOI: 10.1097/0000658-196602000-00013.
- Aslam S.S., Teh J., Nargund V.H. et al. Assessment of tumor invasion of the vena cava wall in renal cell carcinoma cases by magnetic resonance imaging. *J Urol* 2002;167(3):1271–5. DOI: 10.1097/00005392-200203000-00015.
- Wang B., Li H., Ma X. et al. Robot-assisted laparoscopic inferior vena cava thrombectomy: different sides require different techniques. *Eur Urol* 2016;69(6):1112–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.001.

Вклад авторов

А.К. Носов: разработка концепции и дизайна исследования;
Э.М. Мамижев: патентный поиск литературы, разработка концепции работы, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Б.И. Асланов, Х.Н. Байрамов, Д.В. Некрасов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Р.И. Рябинин: патентный поиск литературы;
Д.И. Румянцева: анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
М.В. Беркут: разработка концепции работы, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.K. Nosov: development of the concept and design of the study;
E.M. Mamizhev: patent search of literature, development of the concept of work, analysis of the obtained data, article writing;
B.I. Aslanov, Kh.N. Bayramov, D.V. Nekrasov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
R.I. Ryabinin: patent search of literature;
D.I. Rumyantseva: analysis and interpretation of research results for literature review;
M.V. Berkut: development of the concept of work, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 21 от 23.12.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 21 dated 23.12.2021.

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

Статья поступила: 03.01.2022. **Принята к публикации:** 20.03.2022.
Article submitted: 03.01.2022. **Accepted for publication:** 20.03.2022.



Оценка функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии

С.В. Котов^{1,2,3}, Р.И. Гуспанов^{1,2,3}, И.Ш. Бядретдинов¹, М.А. Рябов³, С.А. Пульбере^{1,2}, А.Г. Юсуфов^{1,2,3}, М.С. Жилов¹

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

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

³Клинико-диагностический центр МЕДСИ на Красной Пресне; Россия, 123242 Москва, ул. Красная Пресня, 16

Контакты: Ильдар Шамилевич Бядретдинов byadretdinov.i@gmail.com

Введение. В настоящее время нет единого мнения о сроках безопасного удаления уретрального катетера у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию.

Цель исследования – оценить безопасность и функциональные результаты раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической простатэктомии.

Материалы и методы. В период с января 2020 г. по апрель 2021 г. в исследование были включены 100 пациентов с раком предстательной железы, которым одним хирургом выполнена лапароскопическая простатэктомию (экстра- и трансперитонеальным доступами). В группу А ($n = 50$) вошли пациенты, которым уретральный катетер был удален на 2-е сутки после оперативного вмешательства; в группу В (контрольную) ($n = 50$) – пациенты со стандартным сроком удаления катетера (14-е сутки).

Результаты. В группе А по результатам цистографии у 3 (6 %) пациентов определялась экстравазация контрастного препарата из зоны уретровезикального анастомоза, принято решение о продлении катетеризации сроком до 10–14 сут. У 7 (14 %) пациентов после удаления уретрального катетера возникла острая задержка мочеиспускания: у 2 – непосредственно после удаления катетера, у 5 – через 2–7 сут после удаления катетера. Данным пациентам выполнена повторная установка уретрального катетера сроком на 2–3 сут. У 1 (2 %) из этих пациентов после удаления катетера возникла повторная задержка мочи, которая была разрешена однократной катетеризацией мочевого пузыря. В группах А и В частота полного восстановления удержания мочи (0–1 прокладка в сутки) через 1 мес составила 22 и 16 %, через 6 мес – 64 и 54 %, через 12 мес – 78 и 78 % соответственно. Частота недержания мочи легкой степени (2–3 прокладки в сутки) через 1 мес – 40 и 34 %, через 6 мес – 30 и 32 %, через 12 мес – 20 и 18 %; средней степени (4–5 прокладок в сутки) через 1 мес – 20 и 26 %, через 6 мес – 6 и 10 %, через 12 мес – 2 и 2 %; тяжелой степени (6 прокладок или более в сутки) через 1 мес – 18 и 24 %, через 6 мес – 0 и 4 %, через 12 мес – 0 и 2 %.

Заключение. Раннее удаление уретрального катетера (2-е сутки) у пациентов, перенесших лапароскопическую простатэктомию, – относительно безопасный метод, позволяющий ускорить динамику восстановления удержания мочи.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомию, удержание мочи, удаление уретрального катетера

Для цитирования: Котов С.В., Гуспанов Р.И., Бядретдинов И.Ш. и др. Оценка функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии. Онкоурология 2022;18(1):38–47. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-38-47.

Evaluation of the functional results and safety of early removal of the urethral catheter after laparoscopic radical prostatectomy

S.V. Kotov^{1,2,3}, R.I. Guspanov^{1,2,3}, I.Sh. Byadretdinov¹, M.A. Ryabov³, S.A. Pulbere^{1,2}, A.G. Yusufov^{1,2,3}, M.S. Zhilov¹

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

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

³Clinical and Diagnostic Center MEDSI on Krasnaya Presnya; 16 Krasnaya Presnya St., Moscow 123242, Russia

Contacts: Il'dar Shamilevich Byadretdinov byadretdinov.i@gmail.com

Background. Currently, there is no single point of view on the timing of safe removal of the urethral catheter in patients who have undergone laparoscopic radical prostatectomy.

Objective of the study: to evaluate the safety and functional results of early removal of the urethral catheter after laparoscopic radical prostatectomy.

Materials and methods. In the period from January 2020 until April 2021, the study included 100 patients with a diagnosis of prostate cancer who underwent laparoscopic radical prostatectomy by one surgeon. Patients were divided into 2 groups. Group A ($n = 50$) included patients with the urethral catheter removed on the second day after surgery. Group B ($n = 50$) – the control group – included patients with standard catheter removal (14 days).

Results. According to the results of cystography, in group A extravasation of a contrast agent from the zone of urethrovesical anastomosis was determined in 3 (6 %) cases. Seven (14 %) patients developed acute urinary retention after the removal of the urethral catheter. Among 2 patients acute urinary retention occurred immediately after catheter removal. In 5 cases acute urinary retention developed 2–7 days after catheter removal. These patients underwent repeated catheterization for a period of 2–3 days. In our study, removal of the urethral catheter on the second day increased the dynamic of restoring urinary continence in the postoperative period. The frequency of complete recovery of urinary continence (0–1 pad per day) in the groups A and B, respectively, was: after 1 month – 22 and 16 %, after 6 months – 64 and 54 %, after 12 months – 78 and 78 %. Urinary incontinence in the groups A and B was as follows: mild (2–3 pads per day): after 1 month – 40 and 34 %, after 6 months – 30 and 32 %, after 12 months – 20 and 18 %; moderate (4–5 pads per day): after 1 month – 20 and 26 %, after 6 months – 6 and 10 %, after 12 months – 2 and 2 %; severe (6 pads or more): after 1 month – 18 and 24 %, after 6 months – 0 and 4 %, after 12 months – 0 and 2 %.

Conclusion. Early removal of the urethral catheter (2 days) in patients who underwent laparoscopic radical prostatectomy is a relatively safe method that improves the restoration of urinary continence.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, urinary continence, urethral catheter removal

For citation: Kotov S.V., Guspanov R.I., Byadretdinov I.Sh. et al. Evaluation of the functional results and safety of early removal of the urethral catheter after laparoscopic radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-38-47.

Введение

Распространенность рака предстательной железы в России ежегодно увеличивается. За период с 2009 по 2020 г. показатель заболеваемости вырос в 3 раза и составил 183,4 случая на 100 тыс. населения. За прошедший год число впервые выявленных случаев рака предстательной железы составило 36 970. Доля локализованного (I–II стадии) заболевания – 60,7 % [1]. Основным методом лечения рака предстательной железы является радикальная простатэктомия (РПЭ). В настоящее время нет единого мнения о сроках безопасного удаления уретрального катетера у пациентов, перенесших РПЭ. Внедрение минимально инвазивных методов, внесение модификаций в хирургическую технику, стандартизация подходов дают основание полагать, что возможно безопасное раннее удаление уретрального катетера [2].

Цель исследования – оценить безопасность и функциональные результаты раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической простатэктомии (ЛРПЭ).

Материалы и методы

В Университетской клинике урологии РНИМУ Н.И. Пирогова на базе ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова в 2020 г. проведено проспективное клиническое

исследование по изучению результатов раннего удаления уретрального катетера после ЛРПЭ. В период с января 2020 г. по апрель 2021 г. в исследование были включены 100 пациентов с раком предстательной железы, которым одним хирургом выполнена ЛРПЭ (экстра- и трансперитонеальными доступами).

В группу А ($n = 50$) вошли пациенты, которым уретральный катетер был удален на 2-е сутки после оперативного вмешательства; в группу В (контрольную) ($n = 50$) – пациенты со стандартным сроком удаления катетера (14-е сутки). Распределение по группам выполнено с помощью простой блоковой рандомизации. Во всех случаях ЛРПЭ применяли метод задней реконструкции, для наложения уретровезикального анастомоза (УВА) использовали шовный материал V-Лос 3-0.

Предоперационные и периоперационные данные пациентов представлены в табл. 1.

Расширенную тазовую лимфаденэктомию и нервосберегающую технику выполняли с учетом предоперационных данных (клинической стадии, данных номограммы Briganti 2012, МИЭФ-5 (Международного индекса эректильной функции), желания пациента). Интраоперационно после формирования анастомоза его герметичность оценивали введением по установленному

Таблица 1. Пред- и периоперационные данные пациентов (n = 100)

Table 1. Pre- and perioperative characteristics of patients (n = 100)

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 50) Group A (n = 50)	Группа В (n = 50) Group B (n = 50)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	64,5 (49–75)	63,9 (52–75)
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean prostate-specific antigen level (range), ng/ml	9,6 (0,76–50)	7,9 (1,82–17,3)
Клиническая стадия сТ, n (%): cT stage, n (%):		
Т1с	22 (44)	26 (52)
Т2а–Т3б	28 (56)	24 (48)
Риск по классификации D’Amico, n (%): D’Amico risk, n (%):		
низкий low	22 (44)	24 (48)
промежуточный intermediate	12 (24)	12 (24)
высокий high	16 (32)	14 (28)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):		
3 + 3	38 (76)	41 (82)
3 + 4	5 (10)	6 (12)
4 + 3	3 (6)	2 (4)
4 + 4	4 (8)	1 (2)
Средний объем предстательной железы (диапазон), см ³ Mean prostate volume (range), cm ³	44 (19,8–116,3)	52,6 (19,1–117)
Средняя сумма баллов по шкале МИЭФ-5 (диапазон) Mean IIEF-5 score (range)	16 (5–25)	16,4 (1–25)
Средняя сумма баллов по шкале IPSS (диапазон) Mean IPSS score (range)	9,7 (0–24)	8,4 (0–22)
Стадия рТ, n (%): pT stage, n (%):		
рТ2а–с	38 (76)	48 (96)
рТ3а–б	12 (24)	–
рТ4	–	2 (4)
Сумма баллов по шкале Глисона (р), n (%): Gleason score (p), n (%):		
3 + 3	37 (74)	42 (84)
3 + 4	10 (20)	6 (12)
4 + 3	2 (4)	1 (2)
4 + 4	1 (2)	1 (2)
Хирургический край, n (%): Surgical margin, n (%):		
R0	45 (90)	43 (86)
R1	5 (10)	7 (14)

Примечание. МИЭФ-5 – Международный индекс эректильной функции; IPSS – Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы.

Note. IIEF-5 – International Index of Erectile Function; IPSS – International Prostate Symptom Score.

Таблица 2. Интра- и послеоперационные данные пациентов (n = 100)

Table 2. Intra- and postoperative characteristics of patients (n = 100)

Характеристика Characteristic	Группа А (n = 50) Group A (n = 50)	Группа В (n = 50) Group B (n = 50)
ЛРПЭ (экстраперитонеальный доступ), n (%) LRP (extraperitoneal approach), n (%)	38 (76)	42 (84)
ЛРПЭ с ТЛАЭ (трансперитонеальный доступ), n (%) LRP with PLND (transperitoneal approach), n (%)	12 (24)	8 (16)
Средний объем кровопотери (диапазон), мл Mean blood loss (range), ml	121 (<100–400)	119 (<100–300)
Среднее время оперативного вмешательства ЛРПЭ (диапазон), мин Mean operation time LRP (range), min	113 (70–170)	110 (80–160)
Среднее время оперативного вмешательства ЛРПЭ с ТЛАЭ (диапазон), мин Mean operation time LRP with PLND (range), min	163 (100–230)	155 (105–220)
Нервосберегающая техника, n (%) Nerve-sparing technique, n (%)	18 (36)	19 (38)
Длительность госпитализации (диапазон), сут Mean hospitalization days (range), days	5 (3–10)	5 (3–10)

Примечание. ЛРПЭ – лапароскопическая радикальная простатэктомия; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия.

Note. LRP – laparoscopic radical prostatectomy; PLND – pelvic lymph node dissection.

уретральному катетеру 150 мл физиологического раствора. Во время операции ни одному пациенту не потребовалось проведения гемотрансфузии или конверсии. В группе А расширенная тазовая лимфаденэктомия выполнена 12 (24 %) пациентам, нервосберегающая техника (одно- и двусторонняя) – 18 (36 %). Данные пациентов в интра- и раннем послеоперационных периодах представлены в табл. 2.

Всем пациентам группы А на 2-е сутки после оперативного вмешательства выполняли ретроградную цистографию (рис. 1).

По результатам цистографии принималось решение об удалении уретрального катетера. После удаления катетера пациентам рекомендовано выполнение упражнений для тренировки мышц тазового дна.

Оценивали частоту послеоперационных осложнений, динамику восстановления удержания мочи (сразу после удаления уретрального катетера, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес), частоту развития задержки мочеиспускания, стриктур УВА и повторных госпитализаций. Оценка недержания мочи основывалась на количестве используемых прокладок в сутки: 0–1 прокладка – отсутствие недержания, 2–3 прокладки – легкая степень недержания, 4–5 прокладок – средняя степень, >6 прокладок – тяжелая степень. Для оценки степени недержания мочи пациентам рекомендовано использование мужских гигиенических прокладок («3 капли»). На амбулаторном этапе наблюдение за пациентами осуществляли с помощью телефонной связи

с периодичностью 1 раз в месяц. Было проведено дистанционное анкетирование пациентов по опроснику ICIQ-SF (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Microsoft Excel 11.0 стандартного пакета Microsoft Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При нормальном распределении показателей данные представляли в виде среднего арифметического. Сравнение полученных данных (количественных и качественных) проводили с использованием t-критерия Стьюдента и χ^2 -критерия. При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр *p*, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята 5 % (*p* < 0,05).

Результаты

В группе А по результатам цистографии у 3 (6 %) пациентов определялась экстравазация контрастного препарата из зоны УВА, принято решение о продлении катетеризации сроком до 10–14 сут. У 7 (14 %) пациентов после удаления уретрального катетера возникла острая задержка мочеиспускания: у 2 – непосредственно после удаления катетера, у 5 – через 2–7 сут после удаления катетера. Данным пациентам выполнена повторная установка уретрального катетера сроком на 2–3 сут. У 1 (2 %) из этих пациентов после удаления катетера возникла повторная задержка мочи, которая была разрешена однократной катетеризацией мочевого пузыря.

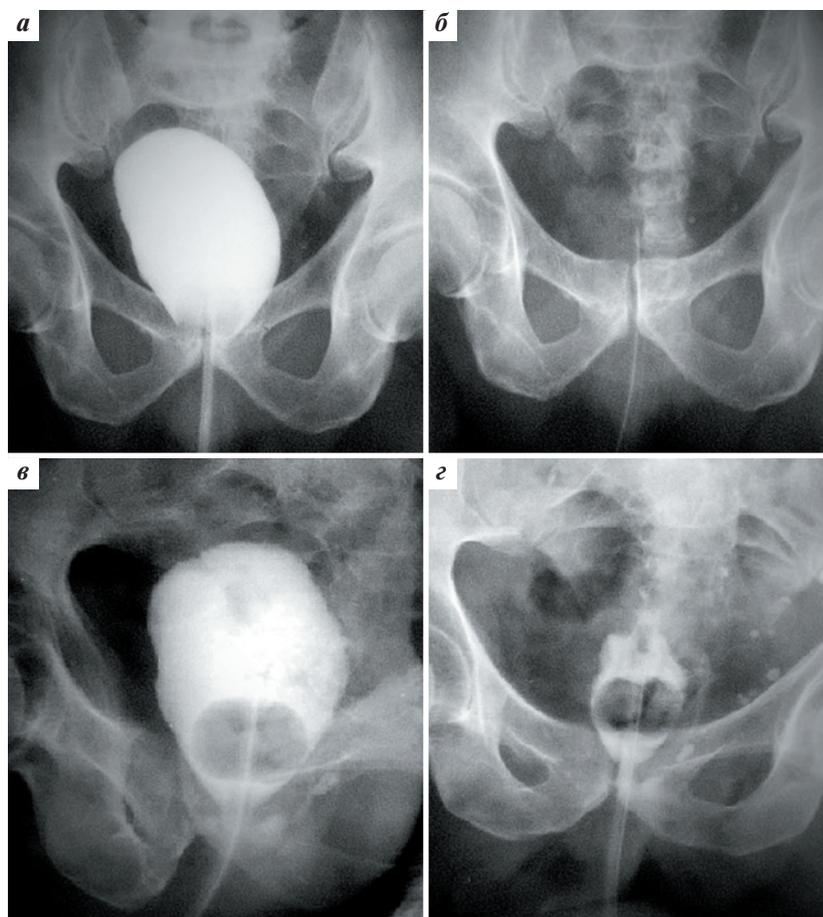


Рис. 1. Ретроградная цистография. Мочевой пузырь наполнен раствором рентгенконтрастного препарата (150–200 мл): а – прямая проекция; б – прямая проекция после опорожнения мочевого пузыря; в, г – прямая проекция с наличием экстравазации контрастного препарата
Fig. 1. Retrograde cystography. The bladder is filled with a solution of radiopaque preparation (150–200 ml): а – direct projection; б – direct projection after emptying the bladder; в, г – direct projection with the presence of extravasation of contrast agent

Послеоперационные осложнения в группах А и В представлены в табл. 3.

Динамика восстановления удержания мочи представлена на рис. 2.

Таблица 3. Послеоперационные осложнения, n (%)

Table 3. Postoperative complications, n (%)

Осложнение Complication	Группа А (n = 50) Group А (n = 50)	Группа В (n = 50) Group В (n = 50)
Экстравазация контрастного препарата из зоны уретровезикального анастомоза Extravasation of the contrast agent from the urethrovesical anastomosis	3 (6)	Не доступно Not available
ОЗМ после удаления уретрального катетера AUR after removal of the catheter	7 (14)	1 (2)
Повторная задержка мочеиспускания после ОЗМ Repeated urinary retention after AUR	1 (2)	0

Примечание. ОЗМ – острая задержка мочеиспускания.

Note. AUR – acute urinary retention.

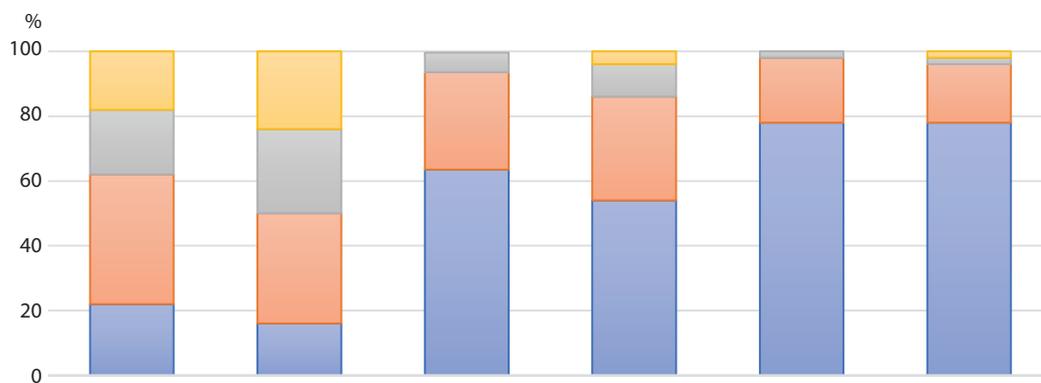


Рис. 2. Динамика восстановления удержания мочи
Fig. 2. Dynamics of urine continence

По данным опросника ICIQ-SF статистически значимых различий между группами А и В через 1, 3 и 6 мес не установлено ($p > 0,05$).

В группах А и В частота полного восстановления удержания мочи (0–1 прокладка в сутки) через 1 мес составила 22 и 16 % ($p < 0,05$), через 6 мес – 64 и 54 % ($p < 0,05$), через 12 мес – 78 и 78 % соответственно. Частота недержания мочи легкой степени (2–3 прокладки в сутки) через 1 мес – 40 и 34 % ($p < 0,05$), через 6 мес – 30 и 32 %, через 12 мес – 20 и 18 %; средней степени (4–5 прокладок в сутки) через 1 мес – 20 и 26 % ($p < 0,05$), через 6 мес – 6 и 10 %, через 12 мес – 2 и 2 %; тяжелой степени (6 прокладок или более в сутки) через 1 мес – 18 и 24 % ($p < 0,05$), через 6 мес – 0 и 4 %, через 12 мес – 0 и 2 %. У 1 (2 %) пациента группы В в послеоперационном периоде возникла стриктура УВА. Ни одному пациенту не потребовалось повторной госпитализации.

Обсуждение

Эволюция хирургического лечения рака предстательной железы неразрывно связана с пересмотром ряда основополагающих подходов. Восьмидесятые и девяностые годы прошлого века ознаменовались рядом «пионерских» анатомических разработок (Walsh, Myers, Steiner и др.), которые способствовали технической модернизации операции и позволили ликвидировать проблему плохо управляемых и массивных кровотечений, существенно ограничили частоту послеоперационной

инконтиненции и эректильной дисфункции. Внедрение в хирургическую практику минимально инвазивных вмешательств ускорило развитие радикальной хирургии рака предстательной железы.

Современная РПЭ характеризуется высокими онкологическими и функциональными результатами, низкой частотой интра- и послеоперационных осложнений, а также минимальной кровопотерей. Помимо этого, существенно снизился срок госпитализации и реабилитации пациентов.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов РПЭ является оптимальный срок удаления уретрального катетера. Принято считать, что адекватная регенерация УВА обеспечивается длительной катетеризацией мочевого пузыря (от 6 до 22 сут). Данный подход применялся в большинстве урологических центров вне зависимости от открытого или малоинвазивного доступа [3]. Считалось, что экстравазация мочи может увеличить риск развития стриктуры УВА и привести к недержанию мочи [4]. Однако данная взаимосвязь не была доказана [5]. С другой стороны, существует мнение о том, что длительная катетеризация может нарушить кровообращение на этапе ранней регенерации, а также вызвать местную реакцию, тем самым повысить риск развития стриктуры УВА [6]. Более того, уретральный катетер является источником инфекции и представляет серьезную проблему для значительной доли пациентов, при этом ограничивая их физическую активность во время восстановления [7]. Симптомы, вызванные

катетеризацией мочевого пузыря, схожи с симптомами гиперактивного мочевого пузыря и опосредованы активацией мускариновых рецепторов. Они плохо купируются медикаментозными средствами и усугубляют послеоперационную боль.

Возможность раннего удаления уретрального катетера обсуждалась еще в период преобладания открытых оперативных вмешательств. Так, R. Patel и H. Leror в 2003 г. показали, что удаление уретрального катетера на 3-и или 4-е сутки после позадилоной простатэктомии повышает риск острой задержки мочеиспускания до 19 % по сравнению с более поздним (на 7-е сутки) удалением катетера (3 %) [8]. Напротив, в исследовании R. Tiguert и соавт. не обнаружено значимых различий в частоте острой задержки мочеиспускания на 4-е (3 %) или 5-е сутки и более (3 %) после позадилоной РПЭ. Помимо этого, авторы отметили более высокий риск развития стриктур УВА и недержания мочи в группе позднего удаления уретрального катетера [9].

С момента своего внедрения минимально инвазивные методы (ЛРПЭ, робот-ассистированная РПЭ) стали предпочтительными при выборе доступа [10, 11]. Они позволяют выполнить прецизионное выделение сосудисто-нервных пучков и реконструктивный этап наложения УВА. Оптимальное наложение УВА является важнейшим условием для сохранения функции удержания мочи в послеоперационном периоде [12]. Ряд авторов полагают, что помимо оптимального наложения УВА в обеспечении высоких функциональных результатов участвуют такие факторы, как прецизионное сохранение сосудисто-нервных пучков, задняя реконструкция и использование шовного материала с насечками [13, 14]. Данные обстоятельства позволяют предположить возможность удаления катетера в более ранние сроки.

В решении вопроса о сроках удаления катетера стоит помнить, что раннее его удаление связано с более высокой вероятностью острой задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде. В исследовании T.A. Khemees и соавт., в которое были включены 1026 пациентов, перенесших робот-ассистированную РПЭ, показано, что в группе раннего удаления (3-и и 4-е сутки) риск острой задержки мочеиспускания составил 6 %, в группе более позднего удаления (5-е сутки и более) — 0,5 % [15]. Некоторые авторы заявляют о том, что острая задержка мочеиспускания является достоверным предиктором развития стриктуры УВА в послеоперационном периоде. В работе J.S. Montgomery и соавт. продемонстрировано, что у 44 из 1289 пациентов, перенесших РПЭ, возникла острая задержка мочеиспускания с последующим развитием стриктуры УВА (3,6 %) [16]. Помимо этого, раннее удаление катетера может привести к таким осложнениям, как несостоятельность УВА и вторичный затек мочи [17].

Напротив, длительная катетеризация мочевого пузыря обусловлена повышенным риском инфекционных осложнений [18, 19]. В исследовании А.К. Носова и соавт. показаны безопасность и эффективность удаления уретрального катетера на 1-е сутки после выполнения внебрюшинной РПЭ у хорошо информированных пациентов группы низкого и промежуточно-низкого риска, без компрометирования онкологических и функциональных результатов [20].

Немаловажным является вопрос динамики восстановления удержания мочи после РПЭ [21, 22]. Так, С. Gratzke и соавт. сообщили об отсутствии достоверной разницы между группами раннего (2-е сутки) и стандартного (6-е сутки) удаления уретрального катетера после робот-ассистированной РПЭ [23]. С другой стороны, некоторые исследователи отмечают более высокие показатели удержания мочи в группе раннего удаления через 3, 9 и 12 мес после оперативного вмешательства [9].

Необходимость выполнения тренировок мышц тазового дна остается спорным вопросом. Анализ данной литературы затруднен из-за разночтений в методах и определениях недержания мочи. Ряд авторов сообщают о пользе выполнения тренировок мышц тазового дна в предоперационном периоде, так как это способствует более быстрому восстановлению удержания мочи [24–27]. В противовес этому опубликованы научные работы, в которых отмечено отсутствие дополнительной пользы от предоперационной подготовки мышц тазового дна [28]. Несмотря на неоднородность мнений, согласно клиническим рекомендациям Американской урологической ассоциации, тренировка мышц тазового дна до и после РПЭ присвоены уровни С и В соответственно [29].

Результаты нашего исследования во многом сопоставимы с общемировыми и демонстрируют, что подход раннего удаления уретрального катетера (2-е сутки) имеет право на существование. Следует принять во внимание повышенный риск возможных осложнений, представленных в табл. 3. Полученные нами результаты показали, что в группе А (2-е сутки) достоверно выше ($p < 0,05$) риск острой задержки мочеиспускания, который составил 14 % ($n = 7$). Помимо этого, у 1 из этих пациентов возник рецидив задержки мочеиспускания после повторного удаления уретрального катетера. Это потребовало повторной катетеризации мочевого пузыря. В группе В (14-е сутки) частота развития острой задержки мочеиспускания составила 2 % ($n = 1$). Безусловно, при выборе сроков удаления уретрального катетера следует провести беседу с пациентом о возможных осложнениях. Не следует прибегать к данной тактике в случаях, когда у пациента нет возможности получить экстренную помощь на амбулаторном этапе.

Необходимость выполнения ретроградной цистографии в группе раннего удаления — один из дополнительных факторов, влияющих на выбор тактики лечения. Несмотря на интраоперационную проверку герметичности УВА, у 6 % ($n = 3$) пациентов группы А обнаружена экстравазация контрастного препарата, что, несомненно, является противопоказанием к удалению катетера. Однако следует отметить, что наличие экстравазации контрастного препарата не может быть достоверным признаком развития мочевого перитонита в послеоперационном периоде. Ретроградная цистография в группе В не выполнялась, поэтому оценить частоту, а также влияние экстравазации контрастного препарата на послеоперационный период не представлялось возможным. Стоит отметить, что необходимость выполнения контрольной цистографии несет определенные экономические и временные издержки.

Дополнительным аргументом при решении вопроса раннего удаления уретрального катетера является доступ, выполненный при ЛРПЭ. Экстраперитонеальный доступ позволяет исключить риски мочевого затека, который чреват серьезными осложнениями со стороны брюшной полости.

К преимуществам тактики раннего удаления следует отнести динамику восстановления удержания мочи, снижение рисков инфекционных осложнений, миграции катетера, а также качество жизни пациента в раннем послеоперационном периоде.

В нашем исследовании в группе А на протяжении 9 мес наблюдения продемонстрирована лучшая динамика восстановления удержания мочи, наиболее вероятно связанная с более ранним началом тренировки мышц тазового дна и меньшим влиянием уретрального катетера в зоне УВА на этапе ранней регенерации. Однако следует отметить, что частота полного удержания и недержания мочи (всех степеней) у пациентов группы А через 12 мес после оперативного вмешательства аналогична таковой у пациентов группы В ($p > 0,05$). Таким образом, в нашем исследовании показаны оптимальные результаты и достаточная безопасность выполнения ЛРПЭ с ранним удалением уретрального катетера (2-е сутки) у пациентов с локализованной и местно-распространенной формой рака предстательной железы. Остается неизвестной частота развития стриктур УВА в отдаленном послеоперационном периоде. Необходимо провести более масштабные исследования с анализом отдаленных результатов.

Заключение

Раннее удаление уретрального катетера (2-е сутки) у пациентов, перенесших ЛРПЭ, — относительно безопасный метод, позволяющий ускорить динамику восстановления удержания мочи. Данный подход показан информированным пациентам, у которых есть возможность получить экстренную амбулаторную помощь.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.)].
2. Lista G., Lughezzani G., Buffi N.M. et al. Early catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy: results from a prospective single-institutional randomized trial (Ripreca Study). *Eur Urol Focus* 2020;6(2):259–66. DOI: 10.1016/j.euf.2018.10.013.
3. Ficarra V., Novara G., Artibani W. et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55(5):1037–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.036.
4. Dalton D.P., Schaeffer A.J., Garnett J.E., Grayhack J.T. Radiographic assessment of the vesicourethral anastomosis directing early decatheterization following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1989;141(1):79–81. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40595-7.
5. Schatzl G., Madersbacher S., Hofbauer J. et al. The impact of urinary extravasation after radical retropubic prostatectomy on urinary incontinence and anastomotic strictures. *Eur Urol* 1999;36(3):187–90. DOI: 10.1159/000067995.
6. Koch M.O., Nayee A.H., Sloan J. et al. Early catheter removal after radical retropubic prostatectomy: long-term follow up. *J Urol* 2003;169:2170–2. DOI: 10.1097/01.ju.0000065860.16392.19.
7. Lepor H., Nieder A.M., Fraiman M.C. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology* 2001;58:425–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01218-3.
8. Patel R., Lepor H. Removal of urinary catheter on postoperative day 3 or 4 after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003;61(1):156–60. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02105-2.
9. Tiguert R., Rigaud J., Fradet Y. Safety and outcome of early catheter removal after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004;63:513–7. DOI: 10.1016/j.urology.2003.10.042.
10. Schuessler W.W., Schulam P.G., Clayman R.V., Kavoussi L.R. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997;50(6):854–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8.
11. Binder J., Jones J., Bentas W., et al. Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions. *Urologe A* 2002;41(2):144–9. DOI: 10.1007/s00120-002-0178-2.
12. Yanagida T., Koguchi T., Hata J. et al. Current techniques to improve outcomes for early return of urinary continence following robot – assisted radical prostatectomy. *Fukushima J Med Sci* 2014;60:1–13. DOI: 10.5387/fms.2013-25.
13. Zorn K.C., Trinh Q.D., Jeldres C. et al. Prospective randomized trial of barbed polyglyconate suture to facilitate vesico-

- urethral anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy: time reduction and cost benefit. *BJU Int* 2012;109:1526–32. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10763.x.
14. Michl U., Tennstedt P., Feldmeier L. et al. Nerve-sparing surgery technique, not the preservation of the neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(4):584–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.037.
 15. Khmees T.A., Novak R., Abaza R. Risk and prevention of acute urinary retention after robotic prostatectomy. *J Urol* 2013;189(4):1432–6. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.097.
 16. Montgomery J.S., Gayed B.A., Daignault S. et al. Early urinary retention after catheter removal. Following radical prostatectomy predicts for future symptomatic urethral stricture formation. *Urology* 2007;70:324–7. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.075.
 17. Alnazari M., Zanaty M., Ajib K. et al. The risk of urinary retention following robot-assisted radical prostatectomy and its impact on early continence outcomes. *Can Urol Assoc J* 2018;12(3):E121–5. DOI: 10.5489/cuaj.4649.
 18. Moore K.N., Estey A. The early post-operative concerns of men after radical prostatectomy. *J Adv Nurs* 1999;29(5):1121–9. DOI: 10.1046/j.1365-2648.1999.00995.x.
 19. Hollingsworth J.M., Rogers M.A., Krein S.L. et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(6):401–10. DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00006.
 20. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Петров С.Б. Раннее удаление уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2019;15(2):53–63. [Nosov A.K., Reva S.A., Berkut M.V., Petrov S.B. Early removal of urethral catheter after endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):53–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-53-63.
 21. Novara G., Ficarra V., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):431–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.044.
 22. Tilki D., Preisser F., Karakiewicz P. et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. *World J Urol* 2018;36(8):1247–53. DOI: 10.1007/s00345-018-2274-y.
 23. Gratzke C., Dovey Z., Novara G. et al. Early catheter removal after robot-assisted radical prostatectomy: surgical technique and outcomes for the Aalst technique (ECaRemA study). *Eur Urol* 2016;69:917–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.09.052.
 24. Goonewardene S.S., Gillatt D., Persad R. A systematic review of PFE pre-prostatectomy. *J Robot Surg* 2018;12:397–400. DOI: 10.1007/s11701-018-0803-8.
 25. Chang J.I., Lam V., Patel M.I. Preoperative pelvic floor muscle exercise and postprostatectomy incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69:460–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.004.
 26. Treanor C., Kyaw T., Donnelly M. An international review and meta-analysis of prehabilitation compared to usual care for cancer patients. *J Cancer Surviv* 2018;12:64–73. DOI: 10.1007/s11764-017-0645-9.
 27. Straczynska A., Weber-Rajek M., Strojek K. et al. The impact of pelvic floor muscle training on urinary incontinence in men after radical prostatectomy (RP) – a systematic review. *Clin Interv Aging* 2019;14:1997–2005. DOI: 10.2147/CIA.S228222.
 28. Wu M.L.Y., Wang C.S., Xiao Q. et al. The therapeutic effect of pelvic floor muscle exercise on urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2019;21:170–6. DOI: 10.4103/aja.aja_89_18.
 29. Sandhu J.S., Breyer B., Comiter C. et al. Incontinence after prostate treatment: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2019;202:369–78. DOI: 10.1097/JU.0000000000000314.

Вклад авторов

С.В. Котов: разработка дизайна исследования; получение данных для анализа;
Р.И. Гуспанов, М.А. Рябов, С.А. Пульбере, А.Г. Юсуфов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
И.Ш. Бядретдинов, М.С. Жилов: написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.V. Kotov: developing the research design, obtaining data for analysis;
R.I. Guspanov, M.A. Ryabov, S.A. Pulbere, A.G. Yusufov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.Sh. Byadretdinov, M.S. Zhilov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>
Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>
И.Ш. Бядретдинов / I.Sh. Byadretdinov: <https://orcid.org/0000-0002-1275-2133>
М.А. Рябов / M.A. Ryabov: <https://orcid.org/0000-0002-0484-4556>
С.А. Пульбере / S.A. Pulbere: <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>
А.Г. Юсуфов / A.G. Yusufov: <https://orcid.org/0000-0001-8202-3844>
М.С. Жилов / M.S. Zhilov: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7868>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол № 203 от 21.12.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 203 dated 21.12.2020.

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

Рецензия на статью «Оценка функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии»

Review of the article "Evaluation of the functional results and safety of early removal of the urethral catheter after laparoscopic radical prostatectomy"

Статья посвящена изучению зависимости функциональных результатов лапароскопической простатэктомии от сроков удаления уретрального катетера.

Авторами проведен анализ собственного клинического материала. В группе А ($n = 50$) уретральный катетер был удален на 2-е сутки после оперативного вмешательства, в группе В ($n = 50$) – на 14-е сутки. Непонятно, на основании чего авторы выбрали именно эти сроки удаления катетера, и почему удаление катетера после радикальной простатэктомии на 14-е сутки они считают стандартным.

В результате исследования установлено, что при удалении катетера на 2-е сутки в 6 % случаев определялась экстравазация контрастного препарата из зоны уретровезикального анастомоза, в 14 % случаев возникла острая задержка мочеиспускания, в нескольких случаях – повторная задержка мочи, потребовавшая катетеризации. В группе В (контрольной группе) частота подобных осложнений составила 2 % (в 10 раз меньше, чем в группе А). Непонятно, почему авторы сделали заключение, что раннее удаление катетера является безопасным для больных. Частота полного восстановления удержания

мочи через 12 мес (основной функциональный результат радикальной простатэктомии) в обеих группах оказалась одинаковой – 78 и 78 % соответственно.

По-моему, удаление уретрального катетера на 2-е сутки после радикальной простатэктомии не является безопасным для пациентов и не должно рутинно применяться в клинической практике. Актуальны и имеют практическое значение исследования, посвященные поиску оптимальных сроков удаления уретрального катетера после радикальной простатэктомии в зависимости от различных факторов, связанных с характеристиками пациента, стадией заболевания и техническими особенностями операции.

В.А. Атдугев, д.м.н., профессор
(ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России)
V.A. Atduev, MD, PhD, Professor
(Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of Russia)

Эффективность различных видов радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы

М.В. Шамин¹, П.С. Кызласов², Е.В. Помешкин^{1,3}, Е.А. Безруков⁴

¹ГАОУ КО «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского»; Россия, 650093 Кемерово, ул. Н. Островского, 22;

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

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 650056 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Михаил Владимирович Шамин mshamin@inbox.ru

Введение. За последние годы подходы к выполнению радикальной простатэктомии претерпели множество модификаций в целях уменьшения частоты послеоперационных осложнений. Однако споры по поводу техники радикальной простатэктомии сохраняются.

Цель исследования – оценить состояние эректильной функции, качество жизни пациентов с локализованным раком предстательной железы до оперативного вмешательства и после выполнения различных видов радикальной простатэктомии с учетом онкологической безопасности.

Материалы и методы. Были обследованы 127 пациентов с локализованным раком предстательной железы низкого и промежуточного риска. В зависимости от вида радикальной простатэктомии пациенты были разделены на 3 группы: ретроперитонеоскопической радикальной простатэктомии без сохранения сосудисто-нервных пучков, односторонней и двусторонней нервосберегающей простатэктомии. Исходно и на годовом этапе исследования проводили оценку состояния эректильной функции, ригидности эрекции, качества жизни, анализ онкологических исходов.

Результаты. Через 1 год наилучшие результаты по сохранению эректильной функции были получены в группе пациентов, которым выполнена простатэктомия с двусторонним нервосбережением, в группе без нервосбережения отмечено наиболее выраженное снижение уровня эректильной функции. Такие показатели, как общая удовлетворенность, качество жизни, были более высокими у пациентов группы простатэктомии с двусторонним нервосбережением по сравнению с пациентами, которым операция проводилась без нервосбережения. Все 3 вида радикальных простатэктомий при строгих показаниях обеспечивают аналогичные краткосрочные онкологические результаты.

Заключение. Интрафасциальный односторонний нервосберегающий метод показан мужчинам групп низкого и промежуточного риска прогрессирования заболевания как с наличием дооперационной эректильной дисфункции, так и без нее, поскольку обеспечивает аналогичные краткосрочные онкологические результаты и способствует восстановлению более высокого качества жизни по сравнению с традиционной лапароскопической простатэктомией. Интрафасциальная двусторонняя нервосберегающая техника ассоциирована с более эффективным сохранением эректильной функции в послеоперационном периоде и может рекомендоваться молодым пациентам.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, эректильная функция, эректильная дисфункция

Для цитирования: Шамин М.В., Кызласов П.С., Помешкин Е.В., Безруков Е.А. Эффективность различных видов радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы. Онкоурология 2022;18(1):49–57. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-49-57.

Efficacy of different types of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer

M.V. Shamin¹, P.S. Kyzlasov², E.V. Pomeshkin^{1,3}, E.A. Bezrukov⁴

¹M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital; 22 N. Ostrovskogo St., Kemerovo 650093, Russia;

²State Research Centre, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre of the Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; 22a Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Mikhail Vladimirovich Shamin mshamin@inbox.ru

Background. In recent years, approaches to performing radical prostatectomy have undergone many modifications to reduce postoperative complications. However, controversy over the technique of radical prostatectomy persists from the moment of its appearance to the present day.

Objective: to assess the state of erectile function, the quality of life of patients with localized prostate cancer before surgery and after performing various types of radical prostatectomy, taking into account the safety of cancer progression.

Materials and methods. We examined 127 patients with localized prostate cancer in low and medium risk groups. Depending on the type of radical prostatectomy, patients were divided into three groups: patients with radical retroperitoneoscopic prostatectomy without preserving the neurovascular bundles, patients with unilateral, and patients with bilateral nerve-sparing prostatectomy. Initially and at the annual stage of the study, the state of erectile function, erection rigidity, quality of life was assessed, and oncological outcomes were analyzed.

Results. One year later, the best results in terms of preserving erectile function were obtained in the group of patients who underwent bilateral nerve-sparing prostatectomy, and in the group without nerve-sparing, the most serious decrease in the level of erection was noted; prostatectomy with unilateral nerve-sparing took an intermediate value. Indicators such as overall satisfaction and quality of life were higher in patients of the nerve-sparing group compared with patients without nerve-sparing. All three types of radical prostatectomy, when strictly indicated, provide similar short-term oncological results.

Conclusion. Intrafascial unilateral nerve-sparing method is indicated for men with a low/intermediate risk of disease progression, both with and without preoperative erectile dysfunction, as it provides similar short-term oncological results and contributes to the restoration of a higher quality of life compared to traditional laparoscopic prostatectomy. The technique with bilateral preservation of intrafascial nerves promotes more effective preservation of erectile function in the postoperative period and can be recommended for young people with a high expectation of preservation of erectile function in the postoperative period.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, erectile function, erectile dysfunction

For citation: Shamin M.V., Kyzlasov P.S., Pomeshkin E.V., Bezrukov E.A. Efficacy of different types of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):49–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-49-57.

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) рекомендуется для лечения клинически локализованного рака предстательной железы (РПЖ) и используется у пациентов групп низкого и промежуточного риска прогрессирования заболевания [1]. За последние годы подходы к выполнению РПЭ претерпели множество модификаций [2]. Интрафасциальная техника стала своего рода усовершенствованием, характеризующимся созданием медиальной плоскости рассечения по отношению к фасции предстательной железы, чтобы максимально сохранить перипростатические нервы и уменьшить частоту послеоперационных осложнений, особенно таких как эректильная дисфункция и недержание мочи. Однако споры по поводу интрафасциальной нервосберегающей техники сохраняются [3]. Большинство сомнений сосредоточено на онкологической безопасности метода. Общеизвестно, что чем больше сохранены структуры, тем выше риск остаточной опухоли. Поэтому многие хирурги обеспокоены тем, что интрафасциальная диссекция может поставить

под угрозу онкологическую безопасность и повлечь за собой риск прогрессирования заболевания, и, соответственно, выбирают РПЭ без сохранения сосудисто-нервных пучков вне зависимости, имеется ли эректильная дисфункция в предоперационном периоде или нет.

Однако с учетом тенденции к раннему выявлению РПЖ и в связи с ожидаемой высокой продолжительностью жизни пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение, возрастает процент пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции в послеоперационном периоде, рассматривающих половую активность как неотъемлемый фактор качества жизни [4–7]. Все это требует поиска безопасного и эффективного способа лечения пациентов с локализованным РПЖ.

Цель исследования – оценить состояние эректильной функции, качество жизни пациентов с локализованным РПЖ до оперативного вмешательства и после выполнения различных видов РПЭ с учетом онкологической безопасности.

Материалы и методы

Настоящее исследование состояло из ретроспективного и проспективного анализов. Исходно был проведен ретроспективный анализ 127 историй болезни стационарного пациента с установленным диагнозом локализованного РПЖ низкого и промежуточного риска с давностью операции (РПЭ) не более 1 года. Во всех случаях операции выполнялись постоянной операционной бригадой урологов.

Все обследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского». Пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения явились возраст пациентов до 70 лет, локализованный РПЖ низкого и промежуточного риска, выполненная не позднее чем 1 год назад РПЭ.

Критериями исключения были проведение неoadьювантной гормональной терапии, наличие тяжелой соматической патологии, положительного хирургического края при повторном гистологическом исследовании, необходимость назначения гормональной или лучевой терапии в послеоперационном периоде.

Всем пациентам перед проведением РПЭ определяли уровень простатического специфического антигена (ПСА) (набор реагентов для иммуноферментного определения уровня общего ПСА, производитель ООО «Хема-Медика», Россия), выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза (на аппарате Philips Achieva 1,5 Тл, экспертный класс, высокопольный, 32-канальный, США), биопсию предстательной железы с определением степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона. Кроме стандартных методов обследования пациенты заполняли опросник Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) [8], шкалу ригидности эрекции полового члена [9] и анкету оценки качества жизни (Quality of life, QoL) [5].

После хирургического вмешательства всем пациентам выполняли оценку хирургического края опухоли, повторно анализировали степень дифференцировки по шкале Глисона и проводили рестадирование с учетом гистологических данных.

Через 1 год после оперативного лечения 10 мужчин были исключены из исследования в связи с их отказом от дальнейшего участия. Таким образом, анализу были подвергнуты данные 117 пациентов.

В зависимости от вида РПЭ пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — 53 (45,3 %) пациента

после ретроперитонеоскопической РПЭ без сохранения сосудисто-нервных пучков; 2-я группа — 26 (22,2 %) пациентов после односторонней нервосберегающей РПЭ; 3-я группа — 38 (32,5 %) пациентов после двусторонней нервосберегающей РПЭ.

В проспективной части исследования через 1 год после РПЭ всем пациентам проводили обследование, оценку состояния эректильной функции с помощью опросника МИЭФ, а также оценку ригидности эрекции. Качество жизни оценивали по балльной системе согласно анкете QoL [5].

Кроме этого, всем пациентам проводили анализ онкологических исходов, выполняли МРТ органов малого таза и определяли уровень ПСА.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения Statistica 6.0. Для выполнения аналитических расчетов были определены типы имеющихся данных. Гипотезу о нормальном распределении данных проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, были приведены среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнение 3 исследуемых групп проводили методом одномерного дисперсионного анализа с применением Н-критерия Краскела–Уоллиса, при $p < 0,05$ прибегали к парному сравнению с использованием теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони и теста Вилкоксона.

Результаты

Исходно в изучаемой выборке средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 4,8$ года. По данным МРТ органов малого таза у всех пациентов опухолевый процесс локализовался в предстательной железе без экстракапсулярной экстензии (T1c–T2b). Число пациентов с низким и промежуточным риском прогрессирования рака составило 45 (38,5 %) и 72 (61,5 %) соответственно.

На дооперационном этапе все 3 исследуемые группы по возрасту, данным МРТ органов малого таза, уровню ПСА крови и сумме баллов по шкале Глисона были сопоставимы и не имели статистически значимых различий (табл. 1).

При рестадировании с учетом данных гистологического исследования у всех пациентов положительного хирургического края и миграции стадии с T2b в pT3 не зафиксировано.

При анализе онкологических исходов через 1 год после радикального хирургического лечения у 3 пациентов 1-й группы в ходе обследования был выявлен биохимический рецидив РПЖ при оценке уровня ПСА крови. Им были выполнены МРТ органов малого таза, биопсия ложа опухоли и зоны уретроцистоанастомоза под ультразвуковым контролем, данные которых подтвердили клинический местный рецидив.

Таблица 1. Исходная оценка онкологического процесса у пациентов сравниваемых групп до радикальной простатэктомии (n = 117)

Table 1. The initial assessment of the oncological process in patients of compared groups to radical prostatectomy (n = 117)

Показатель Parameter	1-я группа (n = 53) Group 1 (n = 53)	2-я группа (n = 26) Group 2 (n = 26)	3-я группа (n = 38) Group 3 (n = 38)	p
Возраст, M ± SD, лет Age, M ± SD, years	64,1 ± 1,4	62,2 ± 1,4	60,1 ± 1,1	≥0,05
Риск прогрессирования рака, n (%): Cancer progression risk, n (%):				
низкий low	20 (37,7)	11 (42,3)	16 (42,1)	
средний medium	33 (62,3)	15 (57,7)	22 (57,9)	
Уровень простатического специфического антигена, M ± SD, нг/мл Prostate specific antigen level, M ± SD, ng/ml	10,5 ± 2,3	9,9 ± 2,1	10,1 ± 1,9	
Прогностическая группа (сумма баллов по шкале Глисона), n (%): Prognostic group (Gleason score), n (%):				≥0,05
1 (≤6)	20 (37,7)	11 (42,3)	15 (39,5)	
2 (7 (3 + 4))	18 (33,9)	8 (30,8)	12 (31,6)	
3 (7 (4 + 3))	15 (28,4)	7 (26,9)	11 (28,9)	

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Note. Here and in tables 2, 3: M – average value; SD – standard deviation.

У остальных пациентов исследуемых групп по данным МРТ органов малого таза локорегионарный рецидив не выявлен. Также не зарегистрирован биохимический рецидив. Средний уровень ПСА крови статистически значимо в группах не различался (см. табл. 1).

У 65 (55,6 %) пациентов исходно наблюдалась различной степени выраженности эректильная дисфункция, оцененная с помощью опросника МИЭФ, средний балл которой составил 20,4 ± 3,3. Удовлетворительное состояние оргазмической функции до оперативного вмешательства отмечали 74 (63,3 %) пациента, причем у 51,3 % опрошенных она находилась на высоком уровне и соответствовала 4–5 баллам по опроснику МИЭФ.

При сравнительном анализе, согласно полученным данным, до оперативного вмешательства все 3 исследуемые группы по состоянию эректильной функции были сопоставимы и не имели статистически значимых различий (табл. 2).

При анализе годовой динамики состояния эректильной функции средний суммарный балл у пациентов 1-й группы статистически значимо снизился по сравнению с дооперационным показателем (p < 0,001) (см. табл. 2). Во 2-й и 3-й группах также наблюдалось статистически значимое снижение эректильной функции, но менее выраженное (p < 0,01). Следует отметить, что на годовом этапе исследования в 1-й группе эректильная дисфункция была статистически значимо более выражена по сравнению с таковой во 2-й и 3-й группах. При сравнении 2-й и 3-й групп обнаружено, что наилучшие показатели эректильной функции отмечались в 3-й группе (p < 0,001).

На годовом этапе исследования достоверное снижение оргазмической функции было выявлено только у пациентов 1-й группы (p = 0,04). У пациентов 2-й и 3-й групп статистически значимых изменений не получено.

Уровень либидо в годовой динамике в зависимости от вида хирургического вмешательства статистически значимо не изменился (см. табл. 2).

При анализе общей удовлетворенности средний балл у пациентов 1-й группы через 1 год наблюдения снизился на 25,9 % (p < 0,001) по сравнению с исходными показателями, во 2-й и 3-й группах – на 13,4 % (p < 0,05) и 8,8 % (p < 0,05) соответственно (см. табл. 2). Следует отметить, что на годовом этапе исследования в 1-й группе удовлетворенность эректильной функцией была статистически значимо более низкая по сравнению с таковой во 2-й и 3-й группах. При сравнении 2-й и 3-й групп статистически значимых различий не получено (p > 0,05).

Анализ годовой динамики уровня ригидности эрекции показал, что средний суммарный балл у пациентов 1-й группы статистически значимо снизился по сравнению с дооперационным показателем (p < 0,001) и составил лишь 2,0 ± 0,2, что соответствует недостаточной ригидности для пениляции или совершения полового акта (табл. 3). Во 2-й и 3-й группах статистически значимого снижения уровня ригидности полового члена по сравнению с дооперационным не зафиксировано (p < 0,046). Уровень ригидности во 2-й группе составил 2,9 ± 0,3, в 3-й – 3,1 ± 0,3, что соответствует необходимой ригидности полового члена для совершения полового акта. При сравнении 2-й и 3-й групп выявлено,

Таблица 2. Результаты оценки состояния эректильной функции по опроснику Международного индекса эректильной функции до радикального лечения и через 1 год после него, $M \pm SD$, баллы
Table 2. The results of assessing the state of erectile function according to the International Index of Erectile Function before radical treatment and 1 year after surgery, $M \pm SD$, points

Показатель Parameter	1-я группа (n = 53) Group 1 (n = 53)		2-я группа (n = 26) Group 2 (n = 26)		3-я группа (n = 38) Group 3 (n = 38)		P
	До операции (1) Before surgery (1)	Через 1 год после операции (2) One year after surgery (2)	До операции (3) Before surgery (3)	Через 1 год после операции (4) One year after surgery (4)	До операции (5) Before surgery (5)	Через 1 год после операции (6) One year after surgery (6)	
Эректильная функция Erectile function	20,4 ± 3,6	14,1 ± 2,8	20,0 ± 3,3	16,9 ± 1,9	21,2 ± 2,2	18,1 ± 1,8	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,01$ $P_{3-6} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-6} < 0,01$ $P_{4-6} < 0,04$
Оргазмическая функция Orgasmic function	4,3 ± 0,4	2,4 ± 0,3	4,0 ± 0,2	3,7 ± 0,4	4,6 ± 0,5	3,9 ± 0,4	$P_{1-2} < 0,046$ $P_{3-4} > 0,05$ $P_{3-6} > 0,05$ $P_{2-4} > 0,05$ $P_{2-6} > 0,05$ $P_{4-6} > 0,05$
Либидо Libido	7,6 ± 1,1	7,1 ± 1,0	7,3 ± 1,1	7,4 ± 1,1	7,9 ± 1,1	7,3 ± 1,1	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$ $P_{3-6} > 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,05$
Удовлетворенность половым актом Sexual satisfaction	11,6 ± 0,9	6,1 ± 0,7	11,3 ± 0,9	9,8 ± 0,8	10,9 ± 0,9	10,1 ± 1,1	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$ $P_{3-6} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-6} < 0,001$ $P_{4-6} > 0,05$
Общая удовлетворенность Overall satisfaction	8,1 ± 1,1	6,0 ± 0,9	8,2 ± 1,1	7,1 ± 0,9	8,0 ± 1,1	7,3 ± 1,3	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$ $P_{3-6} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-6} < 0,001$ $P_{4-6} < 0,001$

Таблица 2. Результаты оценки состояния эректильной функции по опроснику Международного индекса эректильной функции до радикального лечения и через 1 год после него, $M \pm SD$, баллы
 Table 2. The results of assessing the state of erectile function according to the International Index of Erectile Function before radical treatment and 1 year after surgery, $M \pm SD$, points

Показатель Parameter	1-я группа (n = 53) Group 1 (n = 53)		2-я группа (n = 26) Group 2 (n = 26)		3-я группа (n = 38) Group 3 (n = 38)		P
	До операции (1) Before surgery (1)	Через 1 год после операции (2) One year after surgery (2)	До операции (3) Before surgery (3)	Через 1 год после операции (4) One year after surgery (4)	До операции (5) Before surgery (5)	Через 1 год после операции (6) One year after surgery (6)	
Ригидность эрекции Erection hardness	3,0 ± 0,3	2,0 ± 0,2	3,2 ± 0,3	2,9 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,1 ± 0,3	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,046$ $p_{5-6} < 0,046$ $p_{2-4} < 0,046$ $p_{2-6} < 0,046$ $p_{4-6} < 0,046$
Качество жизни Quality of life	2,0 ± 0,3	3,7 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,6 ± 0,2	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,005$

что наилучшие показатели ригидности эрекции отмечались в 3-й группе.

При исследовании годовой динамики уровня качества жизни по шкале QoL средний суммарный балл у пациентов 1-й группы статистически значимо снизился по сравнению с дооперационным показателем ($p < 0,001$) и составил $3,7 \pm 0,4$, что приближается к неудовлетворительному состоянию по оценочной шкале (см. табл. 3). Во 2-й и 3-й группах также отмечено статистически значимое снижение качества жизни, но значительно менее выраженное по сравнению с 1-й группой ($p < 0,01$).

Следует отметить, что на годовом этапе исследования в 1-й группе снижение уровня качества жизни статистически значимо более выражено по сравнению с таковым во 2-й и 3-й группах. При сравнении 2-й и 3-й групп пациентов статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

Обсуждение

В современную эпоху ранней диагностики РПЖ и развития минимально инвазивных хирургических методов эректильная дисфункция представляет собой важную проблему, поскольку до 68 % пациентов, перенесших РПЭ, жалуются на послеоперационное нарушение эректильной функции [10–18]. В последние десятилетия РПЖ часто диагностируют у молодых мужчин, что повлияло на возрастающую важность восстановления эректильной функции после лечения, а также привело к последующему сосредоточению внимания на сохранении у пациентов высокого качества жизни в послеоперационном периоде. Кроме этого, неуклонное увеличение продолжительности жизни, которое наблюдается в большинстве развитых стран из-за более здорового образа жизни, подчеркивает важность такого подхода для пациентов, подвергающихся РПЭ. Таким образом, в настоящее время пациенты предъявляют высокие требования к качеству жизни в послеоперационном периоде, прямое влияние на которое оказывает выраженность эректильной функции [4–7]. Ввиду этого в последние годы проведено значительное количество исследований, посвященных изучению как безопасности, так и эффективности хирургических методов лечения РПЖ. Вместе с тем не существует единых алгоритмов, рекомендаций по выбору вида РПЭ у пациентов с локализованным РПЖ в зависимости от состояния эректильной дисфункции [6, 7, 12, 19].

В нашем исследовании при анализе онкологической безопасности через 1 год после РПЭ только в 1-й группе было зафиксировано 3 случая биохимического рецидива РПЖ. По данным литературы, наиболее вероятным объяснением этому факту является наличие ошибки стадирования рака. Так, у 15–30 % больных, подвергнутых РПЭ, при наблюдении в течение 5 лет и более отмечается повышение уровня ПСА, что расценивается как биохимический рецидив РПЖ [20].

В нашем исследовании перед оперативным вмешательством отмечался высокий процент встречаемости эректильной дисфункции (55,6 %), что согласуется с данными других авторов [21].

Наилучшие результаты в плане сохранения эректильной функции были получены у пациентов, которым выполнена РПЭ с двусторонним нервосбережением (3-я группа). У пациентов, которым проведена РПЭ без нервосбережения (1-я группа), отмечено наиболее выраженное снижение уровня эректильной функции. РПЭ с односторонним нервосбережением в плане сохранения эректильной функции заняла промежуточное значение, что в целом согласуется с результатами последних лет как отечественных, так и зарубежных авторов [22–27]. На годовом этапе исследования достоверное снижение оргазмической функции было отмечено только у пациентов 1-й группы ($p = 0,04$), однако межгрупповые различия отсутствовали.

Кроме этого, через 1 год после операции такой показатель, как общая удовлетворенность, был выше у пациентов 2-й и 3-й групп, чем у пациентов 1-й группы.

При сравнении 2-й и 3-й групп статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Выполнение нервосберегающей РПЭ позволяет сохранить высокое качество жизни пациентов через 1 год после операции, при этом статистически значимых различий между двусторонним и односторонним нервосбережением также не выявлено.

Заключение

Интрафасциальный односторонний нервосберегающий метод показан мужчинам групп низкого и промежуточного риска прогрессирования заболевания как с наличием дооперационной эректильной дисфункции, так и без нее, поскольку обеспечивает аналогичные краткосрочные онкологические результаты и способствует восстановлению более высокого качества жизни по сравнению с традиционной лапароскопической простатэктомией. Интрафасциальная двусторонняя нервосберегающая техника ассоциирована с более эффективным сохранением эректильной функции в послеоперационном периоде и может рекомендоваться молодым пациентам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- Wang X., Wu Y., Guo J. et al. Oncological safety of intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy compared with conventional process: a pooled review and meta-regression analysis based on available studies. *BMC Urol* 2019;19(1):41. DOI: 10.1186/s12894-019-0476-2.
- Rassweiler J. Intrafascial nerve-sparing laproscopic radical prostatectomy: do we really preserve relevant nerve-fibres? *Eur Urol* 2006;49(6):955–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.03.053.
- Ficarra V., Novara G., Galfano A. et al. Twelve-month selfreported quality of life after retropubic radical prostatectomy: a prospective study with Rand 36-Item Health Survey (Short Form-36). *BJU Int* 2006;97(2):274–8. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2005.05893.x.
- Davison B.J., So A.I., Goldenberg S.L. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(4):780–5. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2007.07043.x.
- Ракул С.А., Петров С.Б., Иванова М.Д., Петрова Н.Н. Апробация «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы». *Онкоурология* 2009;(2):64–73. [Rakul S.A., Petrov S.B., Ivanova M.D., Petrova N.N. Appraisal of a universal quality of life questionnaire for patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2009;(2):64–73. (In Russ.)].
- Няхин В.А. Функциональные результаты и качество жизни пациентов после радикальной позидионной простатэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Nyakhin V.A. Functional results and quality of life of patients after radical retropubic prostatectomy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)].
- Rosen R., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30. DOI: 10.1016/j.urology.2020.04.071.
- Goldstein I., Mulhall J., Bushmakin A. et al. The erection hardness score and its relationship to successful sexual intercourse. *J Sex Med* 2008;1(10):2374–80. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00910.x.
- Карнаух П.А., Яйцев С.В., Важенин А.В. и др. Профилактика и лечение эректильной дисфункции у пациентов после радикальной нервосберегающей простатэктомии. *Вестник урологии* 2015;(4):50–64. [Karnauch P.A., Yaitsev S.V., Vazhenin A.V. et al. Prevention and treatment of erectile dysfunction in patients after radical nerve-sparing prostatectomy. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2015;(4):50–64. (In Russ.)].
- Salonia A., Burnett A., Graefen M. et al. Preservation and management of prostatectomy sexual dysfunction Part 2: Recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62(2):273–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.047.
- Глыбочко П.В., Матюхов И.П., Аляев Ю.Г. и др. Сексуальная функция пациентов, перенесших радикальную простатэктомию: современный взгляд на проблему. *Урология* 2015;(2):112–6. [Glybochko P.V., Matyukhov I.P., Alyaev Yu.G. et al. Sexual function of patients undergoing radical prostatectomy: a modern view of the problem. *Urologiya = Urologia* 2015;(2):112–6. (In Russ.)].
- Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. и др. Новые аспекты патогенеза, профилактики и лечения эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии. *Consilium Medicum* 2004;6(7):506–9. [Mazo E.B., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. et al. New aspects of pathogenesis, prevention and treatment of erectile dysfunction in patients after radical prostatectomy. *Consilium Medicum* 2004;6(7):506–9. (In Russ.)].
- Пушкарь Д.Ю., Бормотин А.В., Говоров А.В. Лечение эректильной дисфункции у пациентов, перенесших

- радикальную позадилодную простатэктомию, с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. Качество жизни. Медицина 2007;(5):36–41. [Pushkar D.Yu., Bormotin A.V., Govorov A.B. Treatment of erectile dysfunction in patients undergoing radical retropubic prostatectomy using phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Kachestvo zhizni. Meditsina = The quality of life. Medicine* 2007;(5):36–41. (In Russ.)].
14. Рююк Р.В. Оптимизация методов диагностики и коррекции осложнений радикальной простатэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. [Ryuyuk R.V. Optimization of methods for diagnosing and correcting complications of radical prostatectomy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2007. (In Russ.)].
 15. Ситников Н.В. Профилактика осложнений и ранняя реабилитация больных после радикальной простатэктомии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Sitnikov N.V. Prevention of complications and early rehabilitation of patients after radical prostatectomy. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.)].
 16. Велиев Е.И., Ванин А.Ф., Котов С.В., Шишло В.К. Современные аспекты патофизиологии и профилактики эректильной дисфункции и кавернозного фиброза после радикальной простатэктомии. Урология 2009;(2):46–51. [Veliev E.I., Vanin A.F., Kotov S.V., Shishlo V.K. Modern aspects of pathophysiology and prevention of erectile dysfunction and cavernous fibrosis after radical prostatectomy. *Urologiya = Urologiia* 2009;(2):46–51. (In Russ.)].
 17. Котов С.В. Профилактика кавернозного фиброза после нервосберегающей радикальной простатэктомии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Kotov S.V. Prevention of cavernous fibrosis after nerve-sparing radical prostatectomy. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2009. (In Russ.)].
 18. Briganti A., Gallina A., Suardi N. et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. *J Sex Med* 2010;7(7):2521–31. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01845.x.
 19. Черняев В.В., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Факторы прогноза биохимического рецидива локализованного и местно-распространенного рака простаты после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2012;(4):58–64. [Chernyaev V.V., Matveev V.B., Volkova M.I. et al. Prognostic factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for localized and locally-advanced prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2012;(4):58–64. (In Russ.)].
 20. Аtdуев В.А., Ледаев Д.С., Любарская Ю.О. и др. Сексуальная функция у больных раком предстательной железы перед радикальной простатэктомией. Вестник урологии 2014;(2):15–24. [Atduev V.A., Ledyayev D.S., Lyubarskaya Yu.O. et al. Sexual function in patients with prostate cancer before radical prostatectomy. *Vestnik urologii = Bulletin of Urology* 2014;(2):15–24. (In Russ.)].
 21. Ball A.J., Gambill B., Fabrizio M.D. et al. Prospective longitudinal comparative study of early health-related quality of life outcomes in patients undergoing surgical treatment for localized prostate cancer: a shortterm evaluation of five approaches from a single institution. *J Endourol* 2006;20(10):723–31. DOI: 10.1089/end.2006.20.723.
 22. Велиев Р.А., Велиев Е.И., Соколов Е.А. Прогностические факторы восстановления эректильной функции у пациентов после радикальной простатэктомии. Экспериментальная и клиническая урология 2020;13(5):60–2. [Veliev R.A., Veliev E.I., Sokolov E.A. Prognostic factors for erectile function recovery in patients after radical prostatectomy. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;13(5):60–2. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-60-62.
 23. Martinez-Salamanca J.I., Ramanathan R., Rao S. et al. Second Prize: Pelvic neuroanatomy and innovative approaches to minimize nerve damage and maximize cancer control in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2008;22(6):1137–46. DOI: 10.1089/end.2008.0097.
 24. Audouin M., Beley S., Cour F. et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: pathophysiology, evaluation and treatment. *Prog Urol* 2010;20(3):172–82. DOI: 10.1016/j.purol.2009.06.008.
 25. Tewari A., Grover S., Sooriakumaran P. et al. Nerve sparing can preserve orgasmic function in most men after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;109(4):596–602. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2011.10402.x.
 26. Du K., Zhang C., Presson A. et al. Orgasmic function after radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):407–13. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.118.

Вклад авторов

М.В. Шамин: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;

П.С. Кызласов: разработка концепции и дизайна исследования, обработка материала;

Е.В. Помешкин: статистическая обработка, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение представленной рукописи;

Е.А. Безруков: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение представленной рукописи.

Authors' contributions

M.V. Shamin: collection and processing of material, statistical processing, article writing;

P.S. Kyzlasov: developing the research concept and design, material processing;

E.V. Pomeskin: statistical processing, review of critical intellectual content, approval for submission of the manuscript;

E.A. Bezrukov: review of critical intellectual content, final approval for submission of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Шамин / M.V. Shamin: <https://orcid.org/0000-0001-7809-5722>

П.С. Кызласов / P.S. Kyzlasov: <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>

Е.В. Помешкин / E.V. Pomeskin: <https://orcid.org/0000-0002-5612-1878>

Е.А. Безруков / E.A. Bezrukov: <https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского». Протокол № 11 от 18.01.2021.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital. Protocol No. 11 dated 18.01.2021.

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



Брахитерапия высокой мощности дозы в монорежиме в лечении рака предстательной железы: анализ 5-летних результатов

В.А. Солодкий¹, А.Ю. Павлов¹, А.Д. Цыбульский¹, А.Г. Дзидзария¹, А.С. Сорокин², Р.И. Мирзаханов¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

²ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»; Россия, 117997 Москва, Стремянный пер., 36

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Цель исследования – оценка клинической эффективности брахитерапии высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в монорежиме при лечении рака предстательной железы.

Материалы и методы. С января 2015 г. по декабрь 2017 г. 97 мужчинам с локализованным раком предстательной железы была проведена БТ-ВМД с временным имплантатом на аппарате MicroSelectron HDR. Предписанная доза составила 30 Гр за 2 фракции с интервалом 2 нед. Проведена оценка 5-летней общей выживаемости и специфической выживаемости по уровню простатического специфического антигена. Также проведена оценка генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности. Проанализированы качество жизни, связанное с мочеиспусканием, до лечения и в динамике в течение 5 лет, а также частота и степень развития эректильной дисфункции и ее динамика в течение всего периода наблюдения.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 65,2 (44–80) года. Рак предстательной железы у 29 пациентов оценен как низкого риска, у 63 – промежуточного, у 5 – высокого. Средний период наблюдения составил 54,3 (18–72) мес (95 % доверительный интервал 52,3–59 мес). Общая выживаемость и выживаемость без биохимического рецидива составили 96 и 99 % соответственно. Токсичность оценивали по шкале RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака) для каждого события. Поздние генитоуринарные токсические реакции I и II степеней тяжести отмечены у 23,9 и 6,3 % соответственно. Поздняя гастроинтестинальная токсичность II степени тяжести не наблюдалась. Генитоуринарных и гастроинтестинальных токсических реакций III степени также не отмечалось.

Уровень качества жизни, связанного с мочеиспусканием, после лечения был сопоставим с таковым на момент включения пациентов в протокол лечения.

Эректильная дисфункция в большей степени развивалась в первые 1–2 года после БТ-ВМД с последующей тенденцией к восстановлению.

Заключение. БТ-ВМД в монорежиме является безопасным и высокоэффективным лечением локализованного рака предстательной железы. Режим фракционирования в виде 30 Гр за 2 фракции по 15 Гр с интервалом 2 нед с модулирующей дозы в области опухолевого очага с применением объемообразующих гелей в целях протекции прямой кишки или без нее имеет профиль низкой токсичности со стороны критических органов малого таза.

Ключевые слова: простатический специфический антиген, брахитерапия, высокодозная брахитерапия, рак предстательной железы, иридий, качество жизни, эректильная функция

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Брахитерапия высокой мощности дозы в монорежиме в лечении рака предстательной железы: анализ 5-летних результатов. Онкоурология 2022;18(1):58–69. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-58-69.

High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: 5-year results

V.A. Solodkiy¹, A. Yu. Pavlov¹, A.D. Tsybulskiy¹, A.G. Dzidzaria¹, A.S. Sorokin², R.I. Mirzakhanov¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

²Plekhanov Russian University of Economics; 36 Stremyanny Pereulok, Moscow 117997, Russia

Contacts: Aleksey Dmitrievich Tsybulskiy vracheg@mail.ru

Objective: to evaluate clinical outcomes in patients with prostate cancer treated with high-dose-rate (HDR) brachytherapy (BT) as monotherapy.

Materials and methods. From January 2015 to December 2017, 97 men with localized prostate cancer underwent HDR-BT as monotherapy, with a temporary implant on a MicroSelectron HDR device. The dose prescription was: 30 Gy in 2 fractions with an interval of 2 weeks. The overall and biochemical survival rate was assessed. The assessment of genitourinary and gastrointestinal toxicity was also carried out. The quality of life associated with urination before treatment and in dynamics during 5 years of observation, as well as the frequency and degree of development of erectile dysfunction and its dynamics during the entire observation period were analyzed.

Results. The median age was 65.2 (44 to 80) years. Overall, 29 patients had low risk prostate cancer, 63 patients had moderate risk, and 5 patients – high risk. The follow-up period was five years (range, 18 to 72 months). The median follow-up was 54.3 (95 % confidence interval 52.3–59) months. Overall survival and survival without biochemical recurrence were 96 and 99 %, respectively. Toxicity was assessed according to the RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) scale for each event. Late genitourinary toxic reactions of grade 1 and 2 were noted in 23.9 and 6.3 %, respectively. Late gastrointestinal grade 2 toxicity was not observed. Genitourinary and gastrointestinal toxic reactions of grade 3 were not observed.

The quality of life associated with urination after treatment was comparable to the level of quality of life at the time of inclusion of patients in the treatment protocol.

Erectile dysfunction developed to a greater extent in the first 1–2 years after HDR-BT with a subsequent tendency to recovery.

Conclusion. HDR-BT as monotherapy is a safe and highly effective treatment for localized prostate cancer. The fractionation mode in the form of 30 Gy for 2 fractions of 15 Gy with an interval of 2 weeks with or without dose modulation in the area of the tumor focus using a gel has a low toxicity profile from the side of critical organs.

Key words: prostate-specific antigen, brachytherapy, high-dose-rate brachytherapy, prostate cancer, iridium, quality of life, erectile function

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: 5-year results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):58–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-58-69.

Введение

В настоящее время пациенты с диагнозом рака предстательной железы (РПЖ) зачастую имеют выбор современных технологий лечения, позволяющих добиться высокой эффективности и низкой частоты осложнений. Выбор тактики лечения зависит от группы риска, объема поражения опухолью, наличия симптомов обструкции нижних мочевых путей, объема предстательной железы и предпочтений больного. С учетом развития высокотехнологичных методов лечения в онкоурологии вопросы качества жизни больного приобретают все большее значение, на фоне чего возрастает интерес к методу брахитерапии (БТ) РПЖ как высокоэффективного и органосохраняющего варианта радикального воздействия на опухолевый очаг. В настоящее время существует достаточно большое количество научной литературы, подтверждающей эффективность как перманентной БТ низкой мощности дозы (БТ-НМД), так и БТ высокой мощности дозы (БТ-ВМД) с временным имплантированным источником. В частности, в последнее время отмечается увеличение числа публикаций относительно БТ-ВМД [1–6], в которых подтверждается эффективность метода, таким образом поддерживая данную технологию как альтернативу БТ-НМД.

Использование высоких доз за фракцию при БТ-ВМД дает радиобиологическое преимущество при опухолях с низким соотношением α/β , таких как РПЖ. Соотношение α/β фактически отражает реакцию тканей и органов

на радиационное воздействие. Отношение α/β в клинике используется для описания реакции на дозу облучения различных типов тканей организма. Кроме этого, коэффициент α/β является важным компонентом при расчете эквивалента дозы. В случае, если ткани относятся к быстрореагирующим на ионизирующее излучение, лучевые повреждения возникают в течение нескольких дней после радиационного воздействия. Для таких тканей α/β составляет от 7 до 20 Гр (кожа, слизистые оболочки, большинство злокачественных опухолей). Для тканей, в которых лучевые повреждения развиваются в течение нескольких месяцев, α/β составляет от 0,5 до 6 Гр (соединительная ткань, мышечная ткань). Клинические радиобиологические модели предполагают, что РПЖ имеет низкое соотношение α/β (1,5–3).

Если соотношение α/β для опухоли ниже, чем для окружающих тканей, как это предполагается для РПЖ, повышение дозы за фракцию приводит к увеличению биологически эффективной дозы (БЭД) для опухоли больше, чем для нормальных тканей, т.е. БЭД ($\alpha/\beta = 1,5$) увеличивается больше, чем БЭД ($\alpha/\beta = 10$) [7]. Различия в значениях БЭД приводят к возрастанию терапевтического соотношения. Таким образом, режимы радиотерапии с более высокими дозами за фракцию при БТ-ВМД приводят к усилению контроля над опухолью с низким профилем токсичности со стороны окружающих тканей.

С учетом отсутствия крупных рандомизированных клинических исследований, касающихся БТ-ВМД, стратегия оптимального фракционирования у больных клинически локализованным РПЖ остается спорной и решение о тактике и режимах лечения зависит от опыта врача и предпочтений больного. Кроме этого, несмотря на наличие доступных публикаций, касающихся эффективности БТ-ВМД в монорежиме у больных РПЖ различных рисков прогрессирования [3–8], информация об эффективности различных схем лечения, а также о параметрах распределения дозы внутри предстательной железы и способах профилактики и снижения токсичности БТ способствует формированию единых рекомендаций касательно внутритканевой радиотерапии органов таза.

Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы донести до практикующих врачей наш опыт лечения больных клинически локализованным РПЖ методом БТ-ВМД с учетом анализа эффективности радиотерапии, а также с описанием способов профилактики развития осложнений.

Цель исследования – клиническая оценка эффективности БТ-ВМД в монорежиме в лечении РПЖ.

Материалы и методы

В период с января 2015 г. по декабрь 2017 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии БТ-ВМД источником ^{192}Ir проведена 97 пациентам. Все вмешательства проводились под спинномозговой анестезией на аппарате MicroSelectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. БТ проводили в монорежиме в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе 15 Гр с перерывом 2 нед между фракциями до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Такая доза эквивалентна примерно 141 Гр, подведенным обычным способом, – 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. БЭД составила 330 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$). Предписанная доза на орган-мишень (V100) составляла не менее 95 % (в среднем 97,1 %). Объем органа-мишени, на который приходится 150 % предписанной дозы (V150), составлял менее 30 %. Критическая доза на уретру и прямую кишку составила 110 и 70 % от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовалась линейно-квадратичная модель.

Большинство пациентов, включенных в исследование, относились к группе низкого и промежуточного риска прогрессирования РПЖ по стратификации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), 5 пациентов – к группе высокого риска. Медиана возраста составила $65,2 \pm 7,4$ (44–80) года (95 % доверительный интервал (ДИ) 63,7–66,7 года). Большинство больных перед БТ получали курс андрогендепривационной терапии аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Средняя продолжительность андрогендепривационной терапии перед БТ составила

1,8 мес. Пациентам групп промежуточного (с наличием 2 и более неблагоприятных факторов) и высокого риска прогрессирования проводилась адьювантная андрогендепривационная терапия в течение 1–3 мес. Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты, которым ранее была проведена трансуретральная резекция предстательной железы, не исключались из исследования, однако БТ таким больным выполнялась не ранее чем через 6 мес после

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 97$)

Table 1. General characteristics of the patients included in the study ($n = 97$)

Характеристика Characteristic	n	%
Стадия: Stage:		
T1c	15	15,5
T2a	27	27,8
T2b	33	34,0
T2c	21	21,6
T3a	1	1,0
Сумма баллов по шкале Глисона (G): Gleason score (G):		
5–6 (G ₁)	65	67,0
7 (3 + 4) (G ₂)	22	22,7
7 (4 + 3) (G ₃)	7	7,2
8 (4 + 4) (G ₄)	3	3,1
Максимальный уровень простатического специфического антигена до лечения, нг/мл: Maximum prostate-specific antigen level before treatment, ng/ml:		
<10	70	72,2
10–20	27	27,8
Андрогендепривационная терапия: Androgen deprivation therapy:		
не было	9	9,3
по аналогии ЛГРГ LGRG analogs	88	90,7
Группа риска по классификации NCCN: Risk group NCCN:		
низкий риск low risk	29	29,9
промежуточный риск intermediate risk	63	64,9
высокий риск high risk	5	5,2

Примечание. ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормона; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. LGRG – luteinizing hormone-releasing hormone; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

трансуретральной резекции с предварительной оценкой ее дефекта (с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии через 3–4 мес) для анализа риска развития недержания мочи в послеоперационном периоде. В данном исследовании предварительная трансуретральная резекция предстательной железы проведена 2 пациентам, у 1 из них в последующем развилось стрессовое недержание мочи. В исследовании также включены 5 пациентов группы высокого риска, которые отказались от других вариантов проведения лечения (радикальной простатэктомии или комбинации БТ и дистанционной радиотерапии). Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, направленное на выявление локализации опухолевого очага в предстательной железе, регионарного и отдаленного метастазирования, определение объема предстательной железы, а также определение нарушений уродинамики нижних и верхних мочевых путей. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Надо отметить, что в целом в исследование вошли пациенты с отсутствием нарушений или с умеренными нарушениями мочеиспускания, объемом предстательной железы не более 60 см³. Также в основном пациенты были удовлетворены качеством своей жизни, связанным с мочеиспусканием, и имели умеренные нарушения эректильной функции (согласно опросникам IPSS (Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и МИЭФ-5 (Международного индекса эректильной функции)). Критериями исключения явились наличие отдаленного и регионарного метастазирования. Пациентам, у которых было выявлено

обструктивное мочеиспускание, проводилась консервативная терапия. Если консервативная терапия была неэффективна, выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы/шейки мочевого пузыря с последующей оценкой уродинамики нижних мочевых путей и решением вопроса о проведении БТ.

Протокол проведения БТ. БТ проводили в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе 15 Гр с интервалом в 14–16 дней (суммарная очаговая доза 30 Гр). Все операции выполняли под спинальной анестезией. Процедуру имплантации игл в предстательную железу осуществляли в литотомическом положении под контролем трансректального ультразвукового исследования с использованием координатной решетки. С учетом многолетнего опыта применения БТ-ВМТ предварительное планирование с расстановкой виртуальных игл пациентам не проводилось и необходимое количество игл определялось интраоперационно, что существенно влияло на сокращение времени операции без потери качества облучения. В среднем количество игл-интрататов составляло 12–14, они располагались по периферии равноудаленно от простатического отдела уретры. Классическая расстановка игл-интрататов представлена на рис. 1.

Для получения изображения предстательной железы, уретры, мочевого пузыря и передней стенки прямой кишки использовали трансректальный ультразвуковой датчик в режиме реального времени с применением техники непрерывного сканирования с частотой срезов 1 мм. На основании получения трехмерной модели органов малого таза с заранее имплантированными

Таблица 2. Результаты комплексного обследования до брахитерапии

Table 2. Comprehensive examination results before brachytherapy

Показатель Parameter	Среднее значение Mean	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	32,4 ± 10,4	30,3–34,6
Максимальная скорость мочеиспускания (Q _{max}) по данным урофлоуметрии, мл/с Maximum urination rate (Q _{max}) according to uroflowmetry, ml/s	20,6 ± 7,5	19,1–22,2
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, ml	15,2 ± 8,3	15,5–20,8
Сумма баллов по IPSS IPSS score	6,64 ± 5,7	5,47–7,81
Качество жизни, связанное с мочеиспусканием (QoL), баллы Urinary Quality of Life (QoL), score	2,2 ± 1,2	1,96–2,47
МИЭФ-5 IIEF	15 ± 7,6	12,5–15,6

Примечание. IPSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы; МИЭФ – Международный индекс эректильной функции.

Note. IPSS – International Prostate Symptom Score; IIEF – International Index of Erectile Function.

Фронтальное изображение / Front image

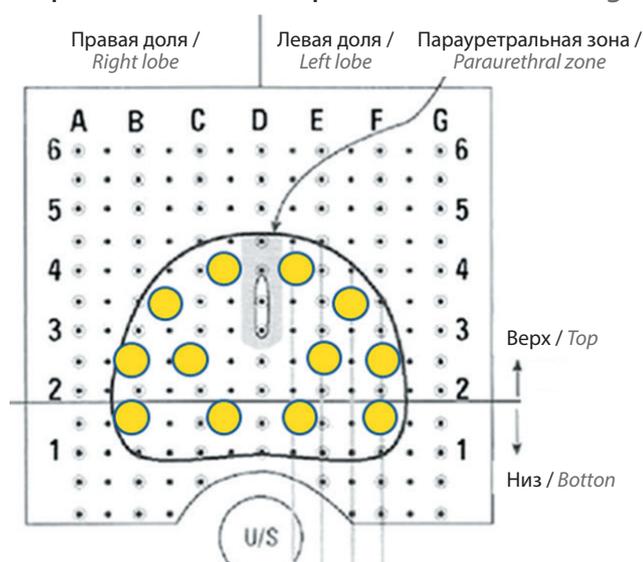


Рис. 1. Зоны установки игл-интрататов при брахитерапии высокой мощности дозы
 Fig. 1. Areas of insertion needles for high-dose-rate brachytherapy

иглами-интрататами с помощью аппарата планирования радиотерапии PLATO-Oncentra (Nucletron, Нидерланды) осуществляли оконтуривание предстательной железы и критических органов (прямой кишки и простатического отдела уретры) (рис. 2).

Помимо оконтуривания предстательной железы и критических органов, мы считаем, что немаловажны выявление и оконтуривание так называемого внутрипростатического доминантного очага (см. рис. 2, обозначение В). Внутрипростатический доминантный очаг – самый большой опухолевый узел, который

обладает наиболее агрессивными биологическими признаками и, следовательно, определяет общий клинический прогноз развития и течения РПЖ. Важность эскалации и контроля дозы облучения в доминантном очаге обусловлена гипотезой о стволовых клетках, которая постулирует, что радиочувствительность ткани основана на числе и внутренней радиочувствительности тканевых специфических стволовых клеток, составляющих основу доминантного очага. Поэтому у всех пациентов, у которых по данным комплексного обследования было возможно определение внутрипростатического доминантного очага, его включали в зону эскалации облучения при дозиметрическом планировании БТ-ВМД и доза, приходящаяся на 90 % от доминантного очага, соответствовала в среднем 20,37 за фракцию (средняя доза за 2 фракции 40,74 Гр), что эквивалентно 254 Гр для стандартного фракционирования при дистанционной радиотерапии (2 Гр за фракцию) (эквивалентная суммарная очаговая доза (EQD₂) при $\alpha/\beta = 1,5$ равна 254,6 Гр, EQD₂ ($\alpha/\beta = 3$) равна 190,4 Гр). С учетом того что в зоне доминантного очага клетки могут быть более радиорезистентны (более высокое соотношение α/β), эскалация дозы в последнем имеет значимую клиническую важность. Среди 97 больных доминантный очаг определялся у 72 (74,2 %) пациентов: в 1 доле – у 58 (59,8 %), в 2 долях – у 14 (14,4 %).

Положение каждой имплантированной иглы определяли с учетом визуализации в 3 проекциях. При выявлении прилегания предстательной железы к передней стенке прямой кишки (расстояние менее 2мм), а также в случаях расположения доминантного очага опухоли на уровне 5–7 ч условного циферблата, эскалация дозы в котором могла привести к лучевым повреждениям стенки прямой кишки, вводили объемообразующий биодеградирующий гель «Коллаген» (5–10 мл)

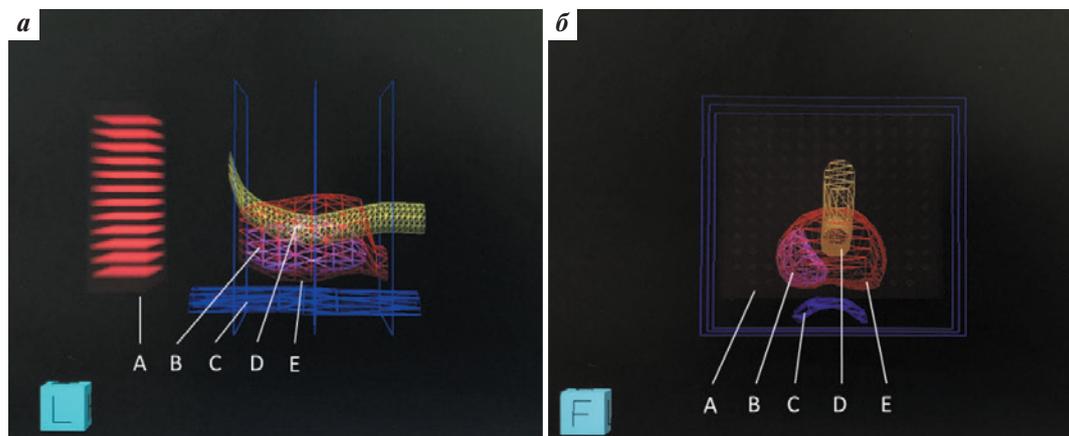


Рис. 2. Трехмерная реконструкция на планирующей системе PLATO-Oncentra (Nucletron, Нидерланды): а – сагиттальный вид; б – фронтальный вид. А – координатная решетка; В – доминантный очаг опухоли; С – передняя стенка прямой кишки; D – простатическая часть уретры; E – предстательная железа
 Fig. 2. 3D reconstruction on the planning system PLATO-Oncentra (Nucletron, Netherlands): a – sagittal view; б – frontal view. A – coordinate grid; B – dominant tumor focus; C – rectum; D – prostatic urethra; E – prostate

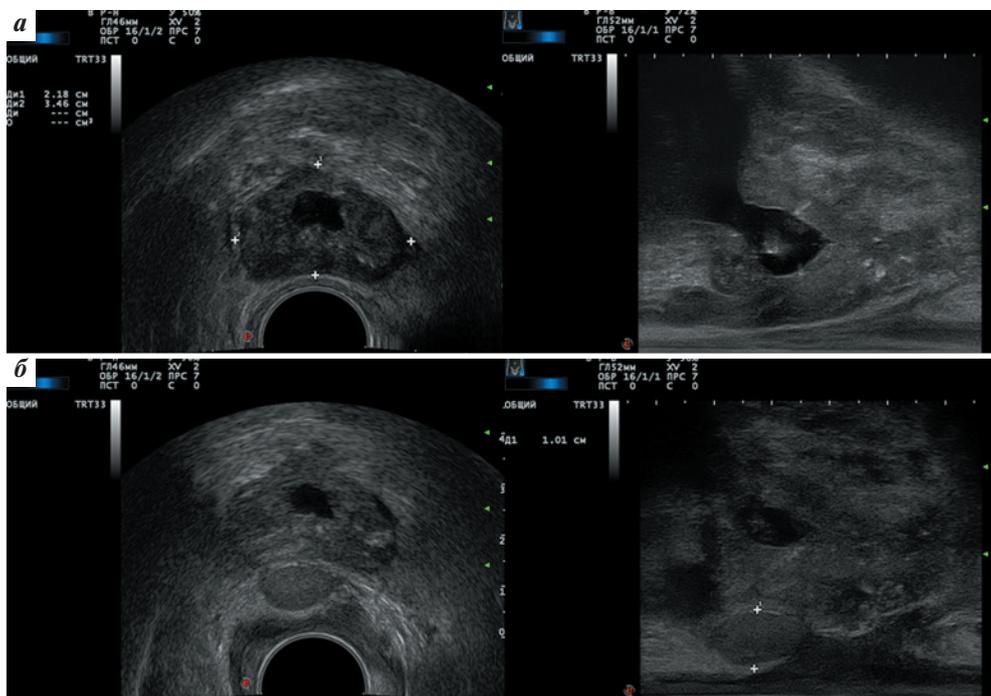


Рис. 3. Ультразвуковая картина фронтального и сагиттального срезов предстательной железы: а — до введения геля «Коллаген». В центре предстательной железы наблюдается дефект трансуретральной резекции. Предстательная железа прилежит к передней стенке прямой кишки. Расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки 1 мм; б — после введения геля «Коллаген». Расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки 10 мм

Fig. 3. Ultrasound image of the frontal and sagittal sections of the prostate: a — before the introduction of the Collagen gel. There is a defect of transurethral resection in the center of the prostate. The prostate is adjacent to the anterior wall of the rectum. The distance between the prostate and the anterior rectal wall is 1 mm; б — after the introduction of the Collagen gel. The distance between the prostate and the anterior rectal wall is 10 mm

для осуществления протекции и снижения критической дозы на указанную область кишки (рис. 3).

Биодеградирующий гель «Коллаген» — бычий коллаген с глутаральдегидом, который, в свою очередь, представлен на 95 % коллагеном 1-го типа и на 5 % коллагеном 3-го типа и является биологически совместимым биодеградирующим веществом. При применении технологии протекции прямой кишки рас-

стояние между передней стенкой прямой кишки и задней частью предстательной железы увеличивалось с 1–2 до 10–15 мм, что существенно влияло на частоту развития ранних и поздних гастроинтестинальных токсических реакций. Изодозное распределение при применении геля с учетом наличия доминантного опухолевого очага в зоне 3–7 ч условного циферблата представлено на рис. 4.

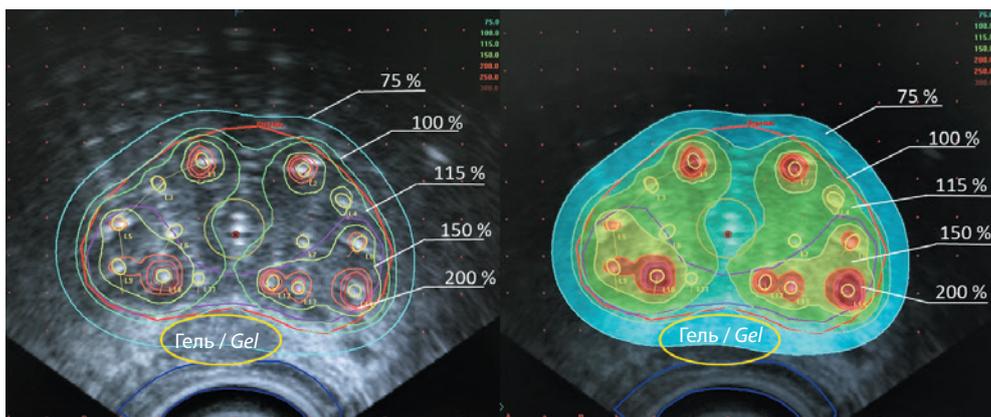


Рис. 4. Изодозное распределение при брахитерапии высокой мощности дозы с применением объемобразующего геля с учетом наличия доминантного опухолевого очага в зоне 3–7 ч условного циферблата

Fig. 4. Isodose distribution during high-dose-rate brachytherapy with the use of a gel, taking into account the presence of a dominant tumor focus in the zone of 3–7 hours of the conventional dial

На рис. 4 видно, что изодозная кривая в 75 % дозы от предписанной (15 Гр), составляющей критическую дозу для прямой кишки (75 %, или 11,25 Гр, EQD₂ ($\alpha/\beta = 3$) = 37,4 Гр), не заходит за контуры прямой кишки в связи с наличием буферной подушки из объемообразующего геля. При этом у данного пациента внутрипростатический доминантный очаг расположен на уровне с 3 до 9 ч условного циферблата, т. е. занимает практически всю периферическую часть железы. Эскалация дозы облучения в этой зоне была сопряжена с высокими рисками лучевого повреждения прямой кишки, что, в свою очередь, явилось причиной использования объемообразующего геля, за счет которого передняя стенка прямой кишки полностью выведена из зоны критических доз облучения.

Введение геля выполнено 23 (23,7 %) из 97 пациентов. Осложнений в виде развития инфекционно-воспалительных явлений в данной группе пациентов на зафиксировано.

Для проведения БТ-ВМД использовали аппарат планирования радиотерапии PLATO-Оncentra и аппарат контактной радиотерапии модели MicroSelectron HDR, оснащенный закрытым радионуклидным источником ¹⁹²Ir со стандартными заданными характеристиками излучения (Nucletron, Нидерланды). Рабочая активность источника составляла 4–11,42 Ки.

Все пациенты подписали информированное согласие.

Контрольное обследование заключалось в определении уровня простатического специфического антигена (ПСА) крови. Опросники IPSS и МИЭФ-5 пациенты заполняли через 1, 3, 6, 9, 12 мес, далее каждые 6 мес в течение 3 лет и затем 1 раз в год. Магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием проводили 1 раз в 1–1,5 года. Остеосцинтиграфию, а также позитронно-эмиссионную томографию,

совмещенную с компьютерной томографией, выполняли по показаниям в целях выявления рецидива и отдаленного метастазирования. При подозрении на локальный рецидив проводили повторную биопсию предстательной железы.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала ПСА-специфическая выживаемость, которую оценивали на основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2 нг/мл). За событие было принято повышение уровня ПСА крови более чем на 2 нг/мл от надира. Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Статистически значимыми считали $p < 0,05$. Значения $p < 0,1$ включали в многофакторный анализ. Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Оценку ранней и поздней токсичности радиотерапии проводили согласно классификации RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Результаты

Медиана наблюдения в группе исследования составила 54,3 мес (95 % ДИ 52,3–59 мес). В первые 3 года связь с 8 пациентами была потеряна. Более 3 лет наблюдались 89 больных, более 5 лет – 42 (40,7 %) пациента. Общая 5-летняя выживаемость составила 96,9 %. За время наблюдения от причин, не связанных с РПЖ, умерли 3 больных. ПСА-специфическая выживаемость в исследуемой группе составила 99 %. На 32-м месяце наблюдения прогрессирование заболевания в виде развития метастазов в кости скелета отмечено только у 1 больного 76 лет группы высокого риска (сT2cN0M0G4, инициальный уровень ПСА 9,1 нг/мл). Данные по общей выживаемости и ПСА-специфической выживаемости представлены на рис. 5.

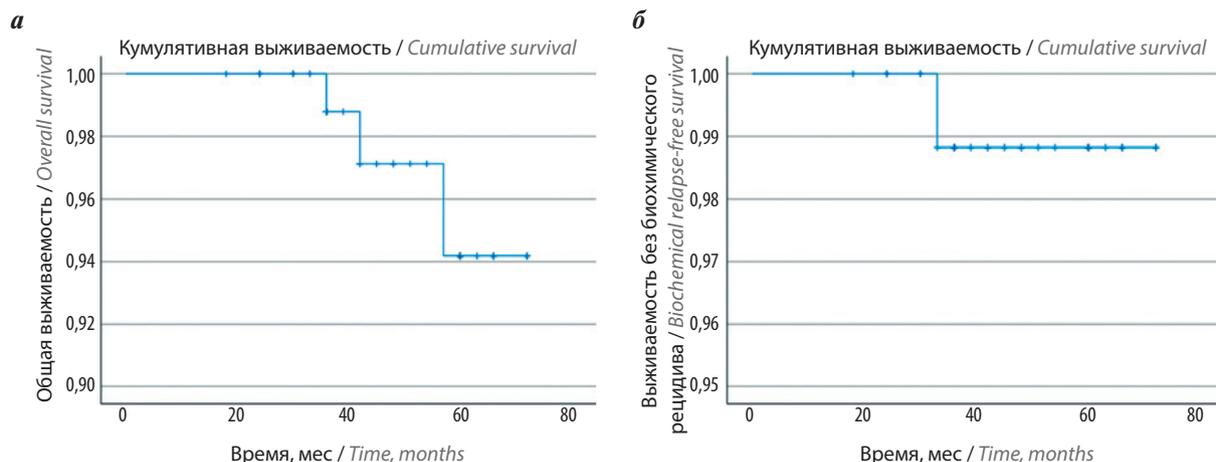


Рис. 5. Показатели общей (а) и биохимической безрецидивной (б) выживаемости в группе исследования
Fig. 5. Indicators of overall (a) and biochemical disease-free (b) survival in the study group

Надо отметить, что БТ-ВМД подтвердила свою колоссальную эффективность в достижении локального контроля за опухолью. В Российском научном центре рентгенодиагностики в настоящий период наблюдаются более 350 больных после БТ-ВМД в монорежиме. За время наблюдения выявлено еще 3 случая биохимического рецидива, но в данное исследование эти пациенты не вошли, так как получали лечение после 2017 г.

Токсичность. Лучевые осложнения оценивали согласно шкале RTOG/EORTC по соответствующим критериям для острых (ранних) и поздних лучевых повреждений со стороны мочевых путей и прямой кишки. Надо отметить, что токсичность БТ-ВМД определялась на низком уровне, что соответствовало данным мировой литературы. Ранние генитоуринарные токсические реакции I и II степеней наблюдались у 56,2 и 9,4 % соответственно. Поздние токсические реакции у пациентов исследуемой группы оценивали через 3 мес после окончания радиотерапии и в течение всего дальнейшего срока наблюдения: 1 раз в 3 мес в течение года, далее 1 раз в 6 мес в течение последующих 2 лет и затем 1 раз в год. Более чем у половины пациентов (69,8 %) не зафиксировано поздних лучевых реакций со стороны мочевой системы. При этом 23,9 и 6,3 % больных отмечали поздние генитоуринарные токсические реакции I и II степеней соответственно в различные сроки после БТ. Только у 4 % пациентов наблюдались поздние гастроинтестинальные токсические

реакции I степени. Тяжелые генитоуринарные и гастроинтестинальные токсические реакции III–IV степеней не зарегистрированы.

Токсические реакции, безусловно, отражались на качестве мочеиспускания и качестве жизни пациентов. Перед проведением исследования БТ-ВМД в монорежиме одной из поставленных задач было достижение пациентами уровня качества жизни, связанного с мочеиспусканием, после лечения до уровня, с которым они были включены в протокол лечения при высокой специфической выживаемости. Данные по динамике баллов по IPSS представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что динамика баллов по опроснику IPSS, заполняемому пациентами, отражает отсутствие выраженной токсичности лечения. Отсутствие изменения средних баллов по IPSS говорит о том, что выраженная токсичность (II степени) отмечалась у единичных больных и не влияла на показатели в общей когорте пациентов, у которых токсичность лечения была низкой. На рис. 6 наглядно представлена динамика баллов по IPSS за весь период наблюдения.

Задержка мочи отмечена у 5 (5,1 %) пациентов, при этом у 4 из них она развилась в ранние сроки после БТ и была обусловлена послеоперационным отеком предстательной железы. В 1 случае задержка мочи развилась вследствие склероза шейки мочевого пузыря через 2 года после БТ. Развитие стриктуры уретры отмечено у 3 пациентов. Все стриктуры уретры имели непротяженный характер и локализовались в области

Таблица 3. Динамика баллов по IPSS до лечения и в течение 5 лет наблюдения

Table 3. Dynamics of IPSS scores before treatment and during 5 years of follow-up

Период наблюдения Observation period	Баллы по IPSS IPSS points			Число пациентов Number of patients
	среднее значение mean	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	минимум–максимум minimum–maximum	
До лечения Before treatment	6,64	5,4–7,8	0–25	97
Через 1 год After 1 year	6,38	5,4–7,37	0–28	97
Через 2 года After 2 year	5,06	4,28–5,85	0–18	97
Через 3 года After 3 year	4,72	4,0–5,45	0–18	97
Через 4 года After 4 year	3,97	3,23–4,71	0–15	78
Через 5 лет After 5 year	3,38	2,49–4,27	0–15	42

Примечание. IPSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.
Note. IPSS – International Prostate Symptom Score.

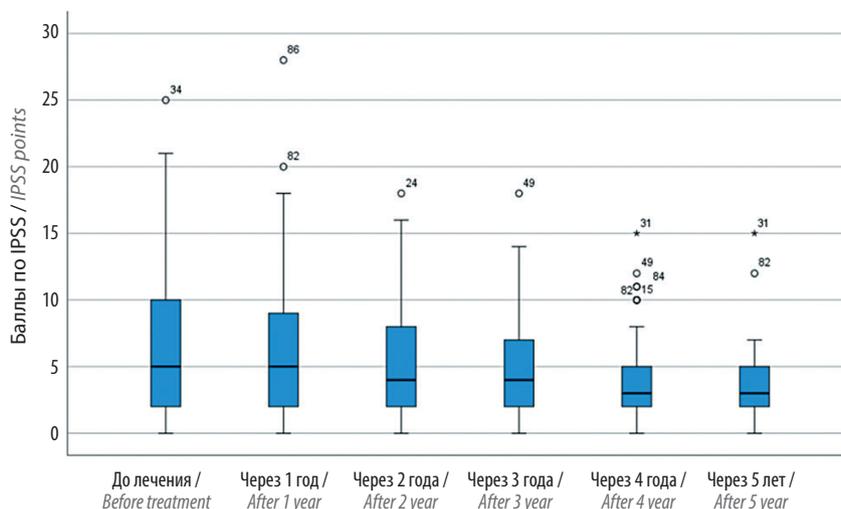


Рис. 6. Динамика баллов по опроснику IPSS (Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы) до лечения и в течение 5 лет наблюдения

Fig. 6. Dynamics of IPSS (International Prostate Symptom Score) scores before treatment and during 5 years of follow-up

мембранозного отдела. Всем 3 пациентам проведена внутренняя оптическая уретротомия с хорошим эффектом. При анализе зависимостей влияния различных факторов на развитие задержки мочи мы выявили, что у пациентов, у которых урофлоуметрия отражала умеренные нарушения мочеиспускания, задержка мочи отмечалась чаще, чем у пациентов с необструктивным типом мочеиспускания (9,7 и 3,0 % соответственно), тем не менее значимой зависимости от типа мочеиспускания мы не получили ($p = 0,167$). Более значимая зависимость развития задержки мочи прослеживалась у пациентов, в анамнезе которых были жалобы на учащенное мочеиспускание и ночную поллакирию. У 10 % пациентов с такими жалобами наблюдалась задержка мочи после БТ против 1,8 % больных, у которых данные жалобы не отмечались. Тем не менее достоверных различий мы также не получили ($p = 0,071$). У 4 из 5 пациентов с задержкой мочи был установлен цистостомический дренаж, который в последующем удален после снижения отека предстательной железы в среднем через 1–3 мес после БТ.

Важно отметить, что определение доминантного очага в предстательной железе с последующей эскалацией дозы в нем не приводило к увеличению частоты развития как ранних, так и поздних генитоуринарных и гастроинтестинальных токсических реакций.

Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, до лечения 80 (82 %) больных отмечали как прекрасное, хорошее или удовлетворительное, что соответствует 0–3 баллам по опроснику QoL (quality of life), 17 (17,5 %) – как неудовлетворительное, плохое и очень плохое (4–6 баллов) (95 % ДИ 1,96–2,47 балла).

Во время динамического наблюдения качество жизни пациентов достоверно не изменялось, 95 % ДИ за 1, 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения составляли 1,73–2,21; 1,39–1,83; 1,21–1,62; 1,32–1,19 и 1,32–1,85 балла соответственно. Только 2 пациента оценивали качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое на протяжении всего периода наблюдения. Однако надо отметить, что до лечения оба этих пациента оценивали качество своей жизни как удовлетворительное. Всего 14 пациентов отмечали качество своей жизни на уровне 4–6 баллов по опроснику QoL в различные сроки после БТ. При этом в 1-й год наблюдения 12 (12,2 %) пациентов оценивали качество своей жизни на уровне «не удовлетворительно–плохо», через 2, 3, 4 и 5 лет число пациентов с низким качеством жизни составило 3, 3, 4 и 3 соответственно.

Эректильную функцию оценивали с помощью опросника МИЭФ-5. До проведения БТ почти половина пациентов отмечали стойкую эректильную дисфункцию и эректильную дисфункцию умеренной степени, соответствующую 5–15 баллам по шкале МИЭФ-5. Эректильную дисфункцию легкой степени (16–20 баллов) отмечали 24 (24,7 %) пациента, у 27 больных эректильной дисфункции не наблюдалось. Средние показатели эректильной дисфункции в исследуемой группе до лечения составили 14,09 балла (95 % ДИ 12,5–15,6 балла), медиана – 15 баллов. После проведения БТ средние показатели в 1-й год наблюдения снизились до 11,1 балла, однако в последующем отмечалось постепенное увеличение суммы баллов по МИЭФ-5. Данные по динамике баллов по МИЭФ-5 представлены на рис. 7.

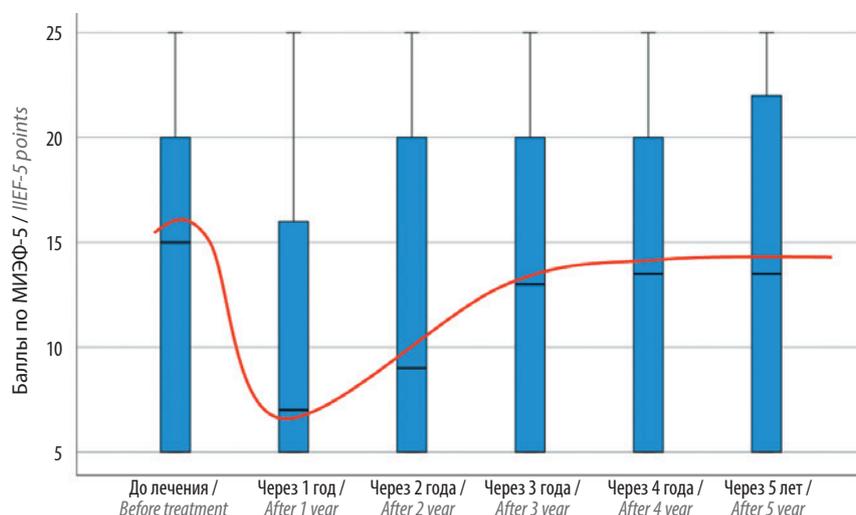


Рис. 7. Динамика баллов по опроснику МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) до лечения и в течение 5 лет наблюдения
 Fig. 7. International Index of Erectile Function (IIEF-5) scores before treatment and during 5 years of follow-up

Обсуждение

Данные достаточно большого количества научной литературы подтверждают эффективность БТ-ВМД в качестве монотерапии локализованного РПЖ, а в недавних публикациях, касающихся отдаленных результатов специфической выживаемости, БТ-ВМД рассматривается как инновационная альтернатива перманентной БТ при РПЖ низкого и среднего риска прогрессирования. Кроме этого, обнадеживающие результаты встречаются и у пациентов группы высокого риска прогрессирования при применении БТ в монорежиме [5, 8]. На сегодняшний день исследования, в которых осуществлялось умеренное гипофракционирование с применением 4–9 фракций, имеют наиболее длительный период наблюдения [9]. Однако в последнее время стало появляться все больше исследований с использованием протоколов ультрагипофракционирования, подразумевающих применение от 1 до 3 фракций. Такие варианты лечения наиболее удобны как для врачей, так и для пациентов. Однако оптимальная доза и фракционирование еще остаются предметом дискуссий и в настоящее время общая доза, режим фракционирования БТ-ВМД при лечении локализованного РПЖ еще не установлены.

В связи с тем что величина α/β РПЖ является низкой, эскалация дозы играет существенную роль в развитии всех форм радиотерапии [10, 11]. При использовании более сложных систем планирования и облучения создается возможность увеличения дозы на опухоль при сохранении органов риска. По данным работы С. R. King, в основу которой вошли радиобиологические исследования РПЖ, можно утверждать, что БТ-ВМД и БТ-НМД обеспечивают лучший контроль над опухолью по сравнению с различными вариантами дистанционной радиотерапии с применением

стандартных режимов облучения, при этом при БТ-ВМД может достигаться лучший контроль над опухолью по сравнению с БТ-НМД [12]. БТ-ВМД обеспечивает более высокую БЭД в опухоли, что, следовательно, улучшает результаты по сравнению с дистанционной радиотерапией.

В нашем исследовании применение БТ-ВМД в рамках клинического протокола, подразумевающего ультрагипофракционный режим с разовой очаговой дозой 15 Гр за 1 фракцию до суммарной очаговой дозы 30 Гр с интервалом 2 нед между 2 фракциями, показало удивительный результат. Из 97 больных, большая часть которых относились к группе промежуточного и высокого риска РПЖ (65 и 5 % соответственно), за 5-летний период наблюдения всего у 1 пациента отмечен рецидив заболевания, при этом локальный контроль над опухолью был достигнут у всех больных. Мы считаем, что такой результат лечения достигнут не только за счет этапа проведения БТ-ВМД, но в значимой степени и благодаря тщательно проведенному диагностическому этапу, в задачи которого включалось определение внутрипростатического доминантного очага, на который в последующем подводились максимальные дозы облучения, соответствующие более 20 Гр за фракцию. В целом данные о клинических исходах БТ-ВМД в монорежиме в нашем исследовании отражают текущие радиобиологические соображения для оптимального контроля над опухолью посредством гипофракционирования.

Низкий профиль токсичности, описанный в нашем исследовании, соответствует современным данным литературы о долгосрочных побочных эффектах. Не было задокументировано острой или поздней токсичности III–IV степеней тяжести, что несколько выделяет нашу работу среди существующих. Так, в недавно опубликованном обзоре, посвященном БТ-ВМД

в монорежиме, уровень поздней генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности III степени составил 0–6 и 0–2 % соответственно [13]. Мы считаем, что такой низкий профиль тяжелой токсичности в нашем исследовании определяется применением технологий протекции прямой кишки с использованием объемообразующих биодеградирующих гелей, а также эскалацией дозы в области доминантного очага, что, в свою очередь, позволяет снизить дозу облучения на критические органы при дозиметрическом планировании БТ.

Заключение

По нашему опыту, БТ-ВМД в монорежиме является эффективным методом лечения локализованного РПЖ, позволяющим достичь высокого уровня

биохимического и локального контроля над опухолью. Общая доза 30 Гр, доставленная в виде 2 фракций по 15 Гр с проведением андрогендепривационной терапии и без нее, была достаточна для эффективного лечения локализованного РПЖ как низкого, промежуточного, так и в отдельных случаях высокого риска прогрессирования. При этом БТ-ВМД в указанных дозах не сопровождалась высоким профилем генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения, позволяя достигать дооперационного качества жизни по критериям мочеиспускания. Сохранение эректильной функции как неотъемлемого фактора качества жизни значительного числа больных РПЖ определяет БТ-ВМД методом выбора у пациентов молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yamazaki H., Masui K., Suzuki G. et al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019;132:162–70. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.10.020.
2. Crook J.M., Gomez-Iturriaga A., Wallace K. et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011;29(4):362–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7305.
3. Strouthos I., Karagiannis E., Zamboglou N., Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;5(1):e1450. DOI: 10.1002/cnr2.1450.
4. Johansson B., Olsén J.S., Karlsson L. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: long-term experience of Swedish single-center. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(3):245–53. DOI: 10.5114/jcb.2021.105846.
5. Soatti C.P., Delishaj D., D'Amico R. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer using three different doses – 14 years of single-center experience. *J Contemp Brachytherapy* 2020;12(6):533–9. DOI: 10.5114/jcb.2020.101685.
6. Morton G., McGuffin M., Chung H.T. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol* 2020;146:90–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.009.
7. Zaorsky N.G., Harrison A.S., Trabulsi E.J. et al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Nat Rev Urol* 2013;10(10):565–79. DOI: 10.1038/nrurol.2013.185.
8. Yoshioka Y., Suzuki O., Isohashi F. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: clinical results for a median 8-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):675–82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.044.
9. Behmueller M., Tselis N., Zamboglou N. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Oncological outcomes after a median 15-year follow-up. Front Oncol* 2021;11:770959. DOI: 10.3389/fonc.2021.770959.
10. Vanneste B.G., van Limbergen E.J., van Lin E.N. et al. Prostate cancer radiation therapy: what do clinicians have to know? *Biomed Res Int* 2016;2016:6829875. DOI: 10.1155/2016/6829875.
11. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):89–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.004.
12. King C.R. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. *Brachytherapy* 2002;1(4):219–26. DOI: 10.1016/S1538-4721(02)00101-0.
13. 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.

Вклад авторов

В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования;
 А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи;
 А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ результатов, написание текста рукописи;
 А.Г. Дзидзария: анализ результатов, редактирование рукописи;
 А.С. Сорокин: статистический анализ полученных данных;
 Р.И. Мирзаханов: анализ результатов.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy: development of research design;
 A.Yu. Pavlov: development of research design, article scientific editing;
 A.D. Tsybulskiy: obtaining data for analysis, analyzing of results, article writing;

A.G. Dzidzaria: analyzing of results, article editing;
A.S. Sorokin: statistical analysis of the data;
R.I. Mirzakhanov: analyzing of results.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsybul'skiy: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
А.С. Сорокин / A.S. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>
Р.И. Мирзаханов / R.I. Mirzakhanov: <https://orcid.org/0000-0001-9739-4744>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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 Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.09.2021. Принята к публикации: 28.02.2022.
Article submitted: 12.09.2021. Accepted for publication: 28.02.2022.



Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы

З.А. Юрмазов¹, Е.А. Усынин¹, А.А. Медведева¹, А.А. Поляков², Н.А. Лушникова¹, В.И. Чернов¹, Л.В. Спирина¹

¹НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

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

Контакты: Захар Александрович Юрмазов Pzahar76@gmail.com

Введение. Одной из актуальных проблем современной онкологии является рак предстательной железы, заболеваемость которым неуклонно возрастает, несмотря на популяризацию скрининга и ранней диагностики. Отдельно стоит выделить кастрационно-резистентный рак предстательной железы, развивающийся в среднем через 2 года после хирургической или медикаментозной кастрации. Для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) основная цель лечения – увеличение продолжительности жизни при сохранении ее качества. В настоящее время существует несколько опций для терапии мКРРПЖ: химиотерапия, ингибиторы андрогенного сигнала, системная альфа-радиотерапия, а также PARP-ингибиторы для пациентов с наличием герминальных или соматических мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Использование нескольких последовательных линий в терапии мКРРПЖ приводит к увеличению продолжительности и сохранению качества жизни пациентов. Системная альфа-радиотерапия при мКРРПЖ применяется в мире с 2013 г. – первым препаратом стал радий-223, зарегистрированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США по результатам исследования III фазы ALSYMPCA. В России радий-223 был зарегистрирован в 2016 г.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии радием-223, а также влияние лечения радием-223 на болевой синдром у пациентов с мКРРПЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 67 пациентов, получивших терапию радием-223 на базе клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского областного онкологического диспансера.

Результаты и заключение. Радий-223 продемонстрировал эффективность для пациентов с мКРРПЖ при хорошей переносимости терапии и положительном влиянии на интенсивность болевого синдрома и качество жизни.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, костный метастаз, радий-223, общая выживаемость, безопасность, качество жизни

Для цитирования: Юрмазов З.А., Усынин Е.А., Медведева А.А. и др. Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Онкоурология 2022;18(1):70–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76.

Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer

Z.A. Yurmazov¹, E.A. Usynin¹, A.A. Medvedeva¹, A.A. Polyakov², N.A. Lushnikova¹, V.I. Chernov¹, L.V. Spirina¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

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

Contacts: Zahar Aleksandrovich Yurmazov Pzahar76@gmail.com

Background. Prostate cancer is one of the actual problems of modern oncology. The incidence of prostate cancer is steadily increasing despite of popularization of screening and early diagnostics. It is worth to highlight separately the castration-resistant prostate cancer which develops on the average 2 years after surgical or medicinal castration. For the patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) the main purpose of treatment is increasing of overall survival

while maintaining the quality of life. Currently there are several treatment options for mCRPC: chemotherapy, inhibitors of androgen receptor pathway, systemic alpha-radiotherapy, PARP-inhibitors for homologous recombination DNA repair deficiency. Using of several sequential lines of mCRPC therapy leads to maintaining the patients' quality of life and increasing its duration. Systemic alpha-radiotherapy is using since 2013 – the first is radium-223 which was approved by Food and Drug Administration according the results of the phase III trial ALSYMPCA. In Russian Federation radium-223 was approved in 2016.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with radium-223 as well as pain response at patients with mCRPC.

Materials and methods. 67 patients were included in this analysis who received radium-223 therapy at Scientific Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences and Tomsk Regional Oncology Dispensary.

Results and conclusion. Radium-223 has demonstrated its efficiency for mCRPC patients with good safety profile and positive pain response and maintaining the QoL.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone metastasis, radium-223, overall survival, safety, quality of life

For citation: Yurmazov Z.A., Usynin E.A., Medvedeva A.A. et al. Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):70–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76.

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В 2020 г. в мире было выявлено 1 414 259 новых случаев РПЖ, что составило 7,3 % от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями. У мужчин РПЖ занимает 2-е место по распространенности (14,1 %) после рака легкого (14,3 %) [1].

В России в 2020 г. зарегистрировано 36 970 новых случаев РПЖ, при этом на момент постановки диагноза IV стадия была у пятой части пациентов (20,6 %) [2]. Несмотря на улучшение и доступность методов диагностики, популяризацию и внедрение регулярного мониторинга уровня простатического специфического антигена (ПСА), заболеваемость РПЖ, в том числе запущенными формами, остается на высоком уровне.

Отдельно стоит выделить кастрационно-резистентный РПЖ (КРППЖ), развивающийся в среднем через 2 года после хирургической или медикаментозной кастрации. КРППЖ определяется по уровню тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл, или 1,7 нмоль/л, в сочетании:

- с биохимическим прогрессированием: 3 последовательных повышения уровня ПСА с разницей в 1 нед с увеличением на 50 % в 2 измерениях от надира при уровне ПСА >2,0 нг/мл;
- или с рентгенологическим прогрессированием: появление новых очагов (2 и более новых очага в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST).

Только симптоматическое прогрессирование должно быть поводом для дальнейшего диагностического поиска – одного его недостаточно для установления кастрационной резистентности [3].

Наиболее частой локализацией метастазов при КРППЖ являются кости (90 %), что в большинстве

случаев приводит к развитию выраженного болевого синдрома, патологическим переломам, жизнеугрожающей гиперкальциемии и компрессии спинного мозга. Для данной группы пациентов важной целью лечения, помимо увеличения продолжительности жизни, является также сохранение ее качества и предотвращение инвалидизации.

В настоящее время российским пациентам с метастатическим КРППЖ (мКРППЖ) доступно несколько опций: химиотерапия, ингибиторы андрогенного сигнала, системная альфа-радиотерапия, а также PARP-ингибиторы для пациентов с наличием герминальных или соматических мутаций генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Несмотря на то что оптимальная последовательность назначения препаратов не определена, использование нескольких последовательных линий в терапии мКРППЖ приводит к увеличению продолжительности и сохранению качества жизни пациентов.

Системная альфа-радиотерапия при мКРППЖ применяется в мире с 2013 г. – первым препаратом стал радий-223, зарегистрированный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США по результатам исследования III фазы ALSYMPCA. В России радий-223 был зарегистрирован в 2016 г. Препарат входит во все международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с мКРППЖ. В рекомендациях Ассоциации онкологов России радий-223 фигурирует в терапии 2-й и последующих линий [3]. Однако в рекомендациях Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) препарат разрешен для применения и в 1-й линии у пациентов с изолированными костными метастазами. С 2021 г. эта опция (применение радия-223 в 1-й линии у пациентов с мКРППЖ и только костными метастазами) внесена в рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [4].

В регистрационном исследовании ALSYMPCA (международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы) было продемонстрировано значительное увеличение общей выживаемости (первичная конечная точка) у пациентов с мКРППЖ и костными метастазами при применении радия-223 по сравнению с таковой у пациентов группы плацебо (медиана 14,9 мес против 11,3 мес; отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,83; $p < 0,001$). Также применение радия-223 значительно увеличило время до первого симптоматического скелетного осложнения (вторичная конечная точка) по сравнению с плацебо (медиана 15,6 мес против 9,8 мес; ОР 0,66; 95 % ДИ 0,52–0,83; $p < 0,001$). Качество жизни (оцениваемое на основании опросника FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)) было значительно лучше сохранено при применении радия-223, чем плацебо, при этом среди пациентов группы радия-223 значительно чаще наблюдалось улучшение оценки по опроснику (25 % против 16 %; $p = 0,02$). Потребность в лучевой терапии по поводу боли в костях в группе радия-223 была на 33 % ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,53–0,85; $p = 0,001$). Подгрупповой анализ также показал, что применение радия-223 увеличивало время до назначения опиоидов на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,46–0,85; $p = 0,002$) [5, 6].

В настоящее время накоплен большой опыт применения радия-223 в реальной клинической практике, который подтверждает выводы рандомизированных исследований об эффективности радия-223 в отношении как увеличения продолжительности жизни, так и снижения болевого синдрома, который является одним из важнейших факторов, влияющих на качество жизни, а также на приверженность пациентов к лечению. В исследовании REASSURE (продолжающееся наблюдательное исследование, 1027 пациентов) была проведена оценка эффективности радия-223 в отношении болевого синдрома и общей выживаемости у пациентов с симптоматическим мКРППЖ. Эффективность в отношении болевого синдрома определялась как улучшение на ≥ 2 балла по опроснику BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от распространенности процесса (> 20 очагов и ≤ 20 очагов) и необходимости применения опиоидов и лучевой терапии по поводу болевого синдрома. Эффективность радия-223 в отношении болевого синдрома была отмечена у 55 % пациентов, что было признано клинически значимым. Необходимо отметить, что облегчение болевого синдрома наблюдалось вне зависимости от степени распространенности процесса и необходимости применения опиоидов и лучевой терапии. Анальгетический эффект радия-223 возрастал после каждой инъекции и сохранялся после завершения курса терапии (6 инъекций) [7].

В немецком исследовании PARABO (проспективное наблюдательное исследование, 354 пациента, 216 пациентов включены в анализ эффективности в отношении болевого синдрома) была продемонстрирована прямая зависимость эффективности в отношении болевого синдрома от количества полученных пациентом инъекций радия-223: 146 из 216 пациентов получили 5–6 инъекций препарата, 70 – 1–4 инъекции. В группе пациентов, получивших 5–6 инъекций, снижение болевого синдрома наблюдалось у 67 % (98 из 146 пациентов), тогда как в группе пациентов, получивших 1–4 инъекции, – у 43 % (30 из 70 пациентов) [8].

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности лечения больных КРППЖ радием-223 в реальной клинической практике онкологов г. Томска.

Материалы и методы

С мая 2018 г. по февраль 2022 г. в клиниках г. Томска лечение радием-223 получили 67 пациентов с КРППЖ с костными метастазами (39 больных – на базе клиники НИИ онкологии Томского НИМЦ, 28 пациентов – на базе Томского областного онкологического диспансера). Средний возраст больных составил 69,7 (54–79) года. Преобладали пациенты с оценкой объективного статуса по шкале ECOG 1 – 48 (71 %) мужчин. Согласно данным исследования iEAP оценка объективного статуса пациента по шкале ECOG является своего рода прогностическим фактором эффективности терапии радием-223: у пациентов с оценкой по шкале ECOG 0 и 1 медиана общей выживаемости была не достигнута и 13 мес соответственно, тогда как у пациентов с ECOG 2 – только 7 мес [9].

У 9 (13,4 %) пациентов регистрировалась картина «суперскана», у 23 (34,3 %) было выявлено более 20 метаболически активных очагов, у 25 (37,3 %) – 6–20 очагов, у 10 (14,9 %) – менее 6 (рис. 1).

Все пациенты до развития кастрационной резистентности получали гормональную терапию под контролем

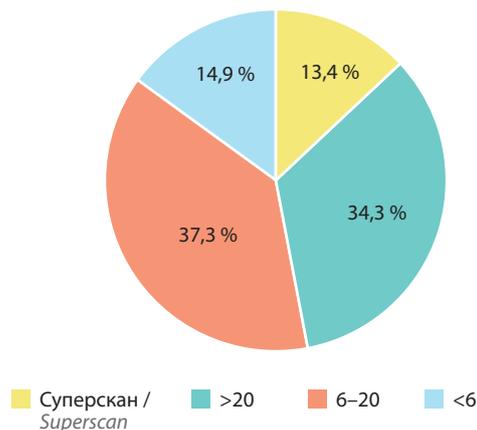


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству костных метастазов
Fig. 1. Patients distribution according to number of bone metastasis

уровней ПСА и тестостерона и продолжали получать андрогенную депривацию в течение всего периода лечения радием-223. Радий-223 в 1-й линии терапии мКРРПЖ получали 12 пациентов, во 2-й линии – 25, в 3-й и последующих линиях – 30. При использовании в терапии предыдущей линии таксанов выдерживался интервал 4–6 нед перед назначением радия-223 для полноценного восстановления костномозгового кровообращения.

До начала лечения радием-223 44 (66 %) пациента принимали остеомодифицирующие агенты, 12 (18 %) больным требовалась обезболивающая терапия опиоидами.

Перед каждым введением радия-223 осуществляли гематологический контроль, определяли уровни ПСА и щелочной фосфатазы сыворотки крови, оценивали общее состояние по шкале ECOG, качество жизни по опроснику FACT-P и уровень болевого синдрома по шкале VPI-SF. Контрольную остеосцинтиграфию выполняли через 4–6 нед после последнего введения.

Следует отметить, что мы столкнулись с проблемой отсутствия четких рекомендаций о методах, частоте и сроках выполнения обследований, которые позволяли бы оценить промежуточную эффективность/прогрессию при проведении терапии радием-223. С учетом механизма действия радиофармацевтического препарата рост уровня ПСА на фоне терапии не является достоверным показателем прогрессии, а выполнение контрольных остеосцинтиграфий на этапах терапии не рекомендовано инструкцией по эксплуатации радия-223 в связи с возможным эффектом псевдопрогрессии. В процессе проведения терапии нам приходилось с каждым пациентом индивидуально разрабатывать и осуществлять алгоритм контрольного обследования с учетом совокупности динамически меняющихся клинических данных (уровни ПСА и щелочной фосфатазы, болевой синдром, местные проявления, признаки компрессии спинного мозга и др.), что позволяло нам обосновывать проведение остеосцинтиграфии/магнитно-резонансной томографии/спиральной компьютерной томографии между курсами терапии радием-223 и своевременно констатировать или опровергать прогрессирование заболевания.

Результаты

Полный курс терапии (5–6 инъекций радия-223) получили 47 (70,1 %) пациентов, 4 инъекции – 3 (4,5 %) больных, 17 (25,4 %) пациентов прервали терапию после 1–3 введений радия-223 (рис. 2).

Среди 17 пациентов, прервавших терапию после 1–3 инъекций, 11 (65 %) больных имели признаки опухолевой прогрессии (увеличение количества костных метастазов или появление висцеральных), 5 (29 %) – гематологические противопоказания, 1 (6 %) – отказ от продолжения проведения терапии (рис. 3).

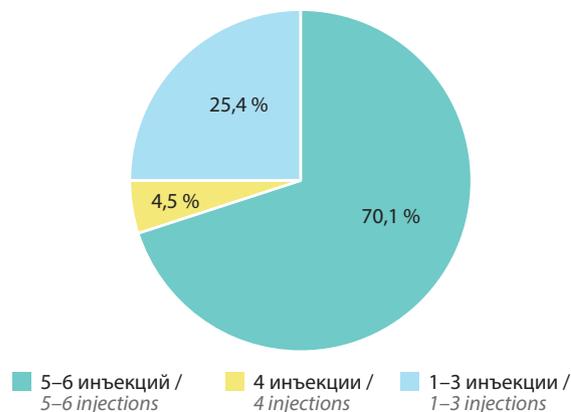


Рис. 2. Распределение пациентов по количеству введенных инъекций
Fig. 2. Patients distribution according to number of injections



Рис. 3. Причины прекращения терапии после 1–3 инъекций
Fig. 3. Reasons for treatment discontinuation after 1–3 injections

В целом терапию радием-223 пациенты переносили удовлетворительно. Нежелательные явления, которые можно связать с терапией, наблюдались у 19 (28 %) пациентов. Преобладали гематологические реакции: анемия III степени отмечена в 3 (4,5 %) случаях, тромбоцитопения III степени – в 2 (3 %). В большей степени они регистрировались у пациентов, которые получали таксаны в предшествующих линиях терапии. В 3 (4,5 %) случаях выявлен остеомиелит нижней челюсти, скорее всего связанный с предшествующей терапией бисфосфонатами. Остальные побочные явления терапии были клинически незначимыми и легко поддавались коррекции.

Для более корректной оценки эффективности проводимой терапии радием-223 пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 20 пациентов, получивших 1–4 введения радиофармацевтического препарата,

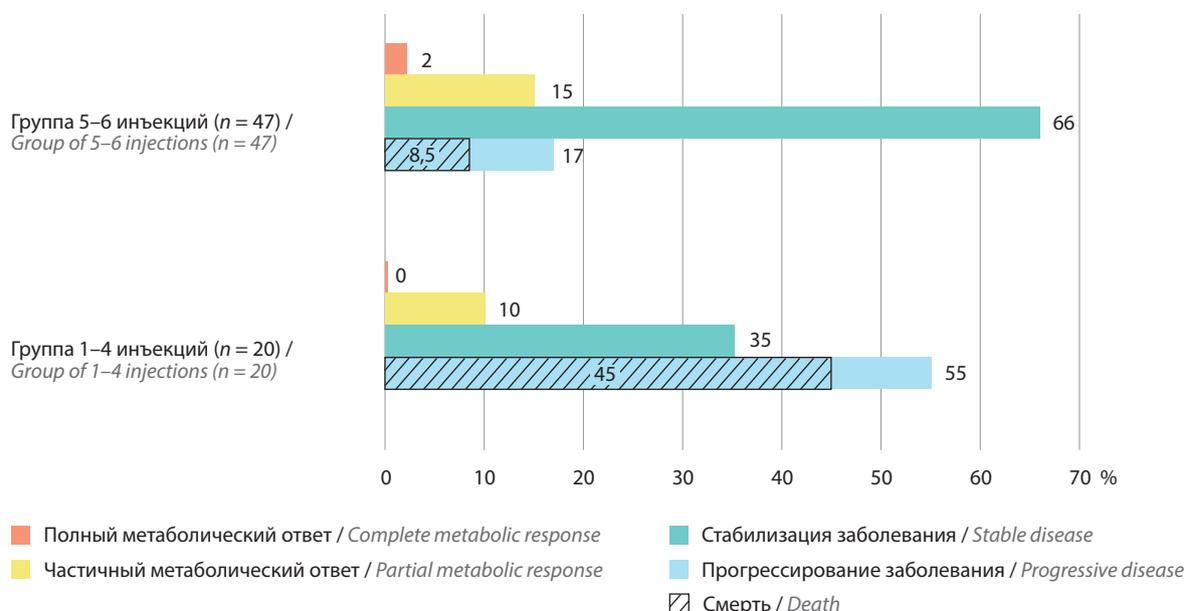


Рис. 4. Эффективность терапии радием-223
 Fig. 4. The efficacy of radium-223 therapy

во 2-ю – 47 больных, которым выполнено 5–6 инъекций радия-223.

В 1-й группе у 2 (10 %) пациентов получен частичный метаболический ответ, у 7 (35 %) – отмечена стабилизация, у 11 (55 %) – имелись признаки прогрессирования заболевания. На середину февраля 2022 г. умерли 9 (45 %) пациентов 1-й группы (рис. 4).

Во 2-й группе у 1 (2 %) пациента зафиксирован полный метаболический ответ, сохраняющийся на протяжении 9 мес. Частичный метаболический ответ получен у 7 (15 %) пациентов, стабилизация – у 31 (66 %), прогрессирование заболевания зафиксировано у 8 (17 %) больных. От прогрессирования заболевания умерли 4 (8,5 %) пациента 2-й группы (см. рис. 4).

Медиана общей выживаемости на момент оценки результатов не достигнута в обеих группах.

На момент начала терапии радием-223 болевой синдром наблюдался у 30 (45 %) пациентов, при этом 12 (18 %) пациентам требовалась терапия опиоидами. В результате терапии радием-223 интенсивность болевого синдрома снизилась у 22 (74 %) пациентов, болевой синдром был купирован полностью у 4 (13 %) больных, у 4 (13 %) пациентов интенсивность болевого синдрома не изменилась. У всех пациентов, нуждающихся в терапии опиоидами, интенсивность болевого синдрома снизилась, при этом

у 3 (25 %) больных опиоиды были отменены, у остальных пациентов была снижена потребность в препаратах.

Заключение

Радий-223 является эффективным препаратом для лечения пациентов с мКРРПЖ. Он увеличивает общую выживаемость пациентов, обладая при этом благоприятным профилем безопасности. Радий-223 входит во все международные и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с мКРРПЖ. Эффективность радия-223 продемонстрирована в клинических исследованиях и подтверждена при применении в реальной клинической практике. Помимо увеличения продолжительности жизни пациентов с мКРРПЖ использование радия-223 приводит к снижению выраженности болевого синдрома, что, в свою очередь, улучшает качество жизни пациентов и повышает их приверженность к лечению.

Препарат прочно вошел в повседневную клиническую практику. Тем не менее остаются требующие более пристального внимания и научно-практических дискуссий вопросы, касающиеся единого протокола оценки эффективности терапии радием-223 в процессе проведения курса и после него, а также назначения последующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.)].
- Клинические рекомендации «Рак предстательной железы», 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. [Clinical Guidelines “Prostate Cancer”, 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. (In Russ.)].
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021;(том 11):33. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical Guidelines for the treatment of prostate cancer. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2021; (Vol. 11):33.* (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33.
- Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- Higano C., Dizdarevic S., Sundar S. et al. Pain efficacy with Radium-223 (Ra-223) in the REASSURE global, prospective, observational study of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Poster presented at ESMO Congress, September 16–21, 2021 (Virtual).
- Palmedo H., Ahmadzadehfahar H., Eschmann S. et al. Pain efficacy with radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the PARABO observational study. Poster presented at ESMO Congress, September 16–21, 2021 (Virtual).
- Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.

Вклад авторов

З.А. Юрмазов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Усынин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 А.А. Медведева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.А. Поляков, Н.А. Лушникова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 В.И. Чернов: разработка дизайна исследования;
 Л.В. Спирина: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Z.A. Yurmazov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 E.A. Usynin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 A.A. Medvedeva: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.A. Polyakov, N.A. Lushnikova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 V.I. Chernov: developing the research design;
 L.V. Spirina: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>
 Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>
 А.А. Медведева / A.A. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-5840-3625>
 А.А. Поляков / A.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>
 Н.А. Лушникова / N.A. Lushnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0101>
 В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>
 Л.В. Спирина / L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Протокол № 197 от 26.05.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk Regional Oncology Dispensary. Protocol No. 197 dated 26.05.2018.

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

Статья поступила: 02.02.2022. Принята к публикации: 22.02.2022.

Article submitted: 02.02.2022. Accepted for publication: 22.02.2022.

Непрямое сравнение эффективности и безопасности апалутамида и даролутамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по результатам двух независимых исследований с поправкой на разницу между популяциями пациентов*

S. Chowdhury¹, S. Oudard², H. Uemura³, S. Joniau⁴, L. Dearden⁵, C. Capone⁶, S. van Sanden⁶, J. Diels⁶, B.A. Hadaschik⁷

¹Department of Medical Oncology, Guy's, King's, and St. Thomas' Hospitals; Лондон, Великобритания;

²Georges Pompidou Hospital, University of Paris; Париж, Франция;

³Yokohama City University Medical Center; Иокогама, Япония;

⁴University Hospitals Leuven; Левен, Бельгия;

⁵Janssen Global Services; Нью-Джерси, США;

⁶Janssen EMEA; Бурс, Бельгия;

⁷German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen; Эссен, Германия

Контакты: Simon Chowdhury simon.chowdhury@gstt.nhs.uk

Введение. Апалутамид и даролутамид являются ингибиторами андрогенных рецепторов нового поколения, которые продемонстрировали превосходную эффективность у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получающих андрогендепривационную терапию (АДТ). На сегодняшний день нет исследований по прямому сравнению этих 2 препаратов.

Цель исследования – не прямое сравнение эффективности и переносимости апалутамида и даролутамида.

Материалы и методы. Был применен метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SPARTAN (апалутамид + АДТ), которые были уравновешены по основным исходным клиническим параметрам, с опубликованными обобщенными данными исследования ARAMIS (даролутамид + АДТ) для их сопоставления. Для оценки всех конечных точек эффективности, включая выживаемость без метастазирования, повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА), выживаемость без прогрессирования, а также общую выживаемость, были рассчитаны отношения рисков (ОР) и 95 % доверительные интервалы (ДИ). Для оценки конечных точек по безопасности (частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений) рассчитывали отношения шансов.

Результаты. Перед уравновешиванием данных в исследованиях SPARTAN и ARAMIS наблюдались значимые различия по уровню ПСА (медиана 7,8 нг/мл против 9,2 нг/мл), числу пациентов со статусом 1 по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (23 % против 31 %), частоте использования препаратов для модификации костной ткани (10 % против 4 %), медиане времени с момента установления первичного диагноза (94,9 мес против 85,4 мес) и числу пациентов из США (35 % против 12 %) и Европы (50 % против 64 %). После уравновешивания данных ($n = 455$) мы установили, что режим, включающий апалутамид + АДТ, с высокой долей вероятности более эффективен, чем даролутамид + АДТ, по выживаемости без метастазирования (98,3 %; ОР 0,70; 95 % ДИ 0,51–0,98), повышению уровня ПСА (~100 %; ОР 0,46; 95 % ДИ 0,33–0,64) и выживаемости без прогрессирования (93,2 %; ОР 0,79; 95 % ДИ 0,59–1,08). Показатели общей выживаемости и переносимости не различались значительно при сравнении групп апалутамид + АДТ и даролутамид + АДТ.

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. et al. Apalutamide compared with darolutamide for the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer: efficacy and tolerability in a matching-adjusted indirect comparison. Adv Ther 2021. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01885-6>.

Заключение. Результаты анализа данных 2 важнейших исследований III фазы по неметастатическому кастрационно-резистентному раку предстательной железы с помощью метода МАИС указывают на то, что апалутамид + АДТ является более эффективной схемой лечения, чем даролутамид + АДТ, по показателям выживаемости без прогрессирования и повышению уровня ПСА, в то время как общая выживаемость и профиль безопасности этих 2 режимов не различаются.

Регистрация исследований: ARAMIS, номер на ClinicalTrials.gov: NCT02200614; SPARTAN, номер на ClinicalTrials.gov: NCT01946204.

Ключевые слова: андрогендепривационная терапия, апалутамид, даролутамид, неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, онкология

Для цитирования: Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. и др. Непрямое сравнение эффективности и безопасности апалутамида и даролутамида для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы по результатам двух независимых исследований с поправкой на разницу между популяциями пациентов. Онкоурология 2022;18(1):77–89. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-77-89.

Задачи исследования

- Апалутамид и даролутамид являются ингибиторами андрогенных рецепторов, одобренными для лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.
- В 2 ранее проведенных клинических испытаниях III фазы SPARTAN и ARAMIS продемонстрировано, что исследуемые в них режимы терапии (соответственно, апалутамид + АДТ и даролутамид + АДТ) значительно улучшали показатели выживаемости без метастазирования и общей выживаемости по сравнению с плацебо + АДТ.
- Характеристики пациентов в 2 исследованиях SPARTAN и ARAMIS отличались.
- Нам необходимо понимать эффективность сравнения результатов при отсутствии прямого сравнения этих препаратов в рамках клинического испытания.
- В исследовании применялся метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (МАИС), чтобы сопоставить эффективность и безопасность схем апалутамид + АДТ и даролутамид + АДТ для лечения неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Результаты исследования

Наши результаты указывают на то, что схема апалутамид + АДТ более эффективна, чем даролутамид + АДТ, по выживаемости без метастазирования, выживаемости без прогрессирования и повышению уровня ПСА у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, в то время как общая выживаемость и профиль безопасности этих 2 режимов терапии сопоставимы.

Введение

Большинство схем лечения распространенного рака предстательной железы (РПЖ) включают хирургическую или медикаментозную кастрацию (андрогендепривационную терапию (АДТ)) [1]. Однако почти у всех пациентов со временем возникает резистентность к АДТ [2], что подтверждается развитием биохимического рецидива и более коротким временем удвоения уровня простатического специфического антигена (ПСА) [3]. Повышение концентрации ПСА при отсутствии рентгенологических признаков отдаленных метастазов при стандартной визуализации во время АДТ расценивается как развитие неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (нмКРРПЖ) [1]. Для лечения пациентов с нмКРРПЖ высокого риска были одобрены и рекомендованы для клинического применения 3 ингибитора андрогенных рецепторов нового поколения (апалутамид, энзалутамид и даролутамид), назначаемые в сочетании с АДТ (например, аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона) или после хирургической кастрации [4, 5]. Кроме этого, эффек-

тивность данных ингибиторов андрогенных рецепторов оценивалась у пациентов с нмКРРПЖ и временем удвоения ПСА ≤ 10 мес, следовательно, с высоким риском метастазов.

Каждый из ингибиторов андрогенных рецепторов нового поколения в комбинации с АДТ продемонстрировал статистически значимое увеличение выживаемости без метастазирования (ВБМ) (которая являлась первичной конечной точкой во всех регистрационных исследованиях) у пациентов с нмКРРПЖ высокого риска по сравнению с плацебо + АДТ [6–8].

Эффективность апалутамида и даролутамида оценивалась в рамках нескольких исследований. В частности, в одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы SPARTAN было установлено, что прием апалутамида + АДТ был ассоциирован со снижением риска метастазирования и смерти на 72 % по сравнению с плацебо + АДТ (отношение рисков (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,35; $p < 0,001$) [6]. Применение даролутамида + АДТ снижало риск метастазирования

и смерти на 59 % по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,34–0,50; $p < 0,001$), что было продемонстрировано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ARAMIS [7]. В рамках этих 2 исследований вторичные конечные точки, такие как общая выживаемость (ОВ), анализировались в соответствии с правилами, определяемыми протоколом. Согласно первым результатам промежуточного анализа показатели ОВ в каждом из этих исследований демонстрировали последовательную тенденцию, но не достигли уровня статистической значимости, поскольку прошло недостаточно времени. Второй промежуточный анализ результатов SPARTAN показал снижение риска смерти на 25 % в группе апалутамида + АДТ по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,59–0,96; $p = 0,0197$) [9]. Недавно были представлены окончательные результаты по ОВ, которые указывают на значительное увеличение ОВ при приеме как апалутамида, так и даролутамида, несмотря на кроссовер. Схема апалутамида + АДТ снижала риск смерти на 22 % по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96; $p = 0,016$) [10], а применение даролутамида + АДТ обеспечивало снижение риска смерти на 31 % по сравнению с плацебо + АДТ (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$) [11].

На сегодняшний день не проводилось прямых проспективных интервенционных исследований по сравнению разных ингибиторов андрогенных рецепторов нового поколения при лечении пациентов с нмКРРПЖ.

Цель исследования – сравнение эффективности и переносимости апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ. Для того чтобы минимизировать популяционные различия, мы использовали метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) с применением байесовой сети.

Материалы и методы

Методологический подход [12, 13], примененный в настоящем исследовании (метод MAIC), был

аналогичен таковому, описанному в предыдущих публикациях [14, 15], и использовался для сравнения эффективности и переносимости препаратов в исследованиях SPARTAN и ARAMIS.

Источники данных

Данные по апалутамиду были получены из рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования III фазы SPARTAN (NCT01946204), которое проводилось в 332 центрах 26 стран [6]. В исследование были включены 1207 пациентов в возрасте старше 18 лет с нмКРРПЖ, получавших АДТ, которые рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты 1-й группы получали апалутамид в дозе 240 мг/сут ($n = 806$; апалутамид + АДТ), пациенты 2-й группы – плацебо ($n = 401$; плацебо + АДТ).

Данные по даролутамиду были получены из опубликованных результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования III фазы ARAMIS (NCT02200614), которое проводилось в 409 центрах 36 стран и было направлено на сравнение эффективности и безопасности даролутамида + АДТ с плацебо + АДТ [7]. В общей сложности в исследование вошли 1509 взрослых мужчин с нмКРРПЖ, которые были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2:1. Пациенты 1-й группы получали даролутамид в дозе 600 мг дважды в день ($n = 955$; даролутамид + АДТ), пациенты 2-й группы – плацебо ($n = 554$; плацебо + АДТ).

Основные определения и методы оценки конечных точек в SPARTAN и ARAMIS были нами пересмотрены, чтобы оценить сопоставимость конечных точек между этими 2 исследованиями. Дизайн исследований SPARTAN и ARAMIS, в том числе критерии включения, был в целом схож (табл. 1), за исключением того, что пациенты в исследовании ARAMIS должны были иметь базовый уровень ПСА не менее 2 нг/мл, в то время как для пациентов в исследовании SPARTAN не было указано никаких ограничений для исходного

Таблица 1. Сравнение дизайна исследований SPARTAN и ARAMIS

Показатель	SPARTAN [6]	ARAMIS [7]
Исследуемый препарат (рандомизация)	Апалутамид 240 мг 1 раз в день + АДТ или плацебо + АДТ (2:1)	Даролутамид 600 мг 2 раза в день + АДТ или плацебо + АДТ (2:1)
АДТ	Продолжает получать ГнРГ	Продолжает получать ГнРГ
Основные критерии включения	Возраст ≥ 18 лет нмКРРПЖ Время удвоения ПСА ≤ 10 мес Статус по шкале ECOG 0–1	Возраст ≥ 18 лет нмКРРПЖ Время удвоения ПСА ≤ 10 мес Статус по шкале ECOG 0–1 Исходный уровень ПСА > 2 нг/мл

Показатель	SPARTAN [6]	ARAMIS [7]
Основные критерии исключения	Наличие подтвержденных отдаленных метастазов, включая поражение центральной нервной системы и позвоночника или менингеальных структур	Наличие метастатических поражений в анамнезе в любое время или наличие метастазов на момент включения
	Симптоматическое местное или региональное заболевание, требующее медицинского вмешательства	Острая токсичность на фоне предыдущих методов лечения и процедур, не разрешенная до уровня В1 или исходного уровня к моменту рандомизации
	Предшествующее лечение ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения, ингибиторами CYP17, радиофармацевтическими препаратами, иммунотерапия либо применение любых других исследуемых препаратов для лечения нмКРПЖ	Предшествующее лечение ингибиторами андрогенных рецепторов 2-го поколения, другими исследуемыми ингибиторами андрогенных рецепторов или ингибиторами CYP17
	Применение препаратов, снижающих порог судорожных приступов; продуктов растительного или другого происхождения, которые могут снижать уровень ПСА; системных кортикостероидов или других средств, показанных для профилактики заболеваний костей; любого другого экспериментального препарата в другом клиническом исследовании	Применение эстрогенов, ингибиторов 5 α -редуктазы, ингибиторов андрогенных рецепторов, системных кортикостероидов, терапии, направленной на остеокласты, или любого другого препарата, исследуемого в клиническом испытании
Первичная конечная точка	Выживаемость без метастазирования	Выживаемость без метастазирования
Ключевые вторичные конечные точки	Общая выживаемость	Общая выживаемость
	Время до симптоматической прогрессии	Время до первого симптоматического скелетного события
	Время до начала цитотоксической химиотерапии	Время до начала цитотоксической химиотерапии
	Выживаемость без прогрессирования	—
	Время до развития метастазов	—
	ФАСТ-Р и EQ-5D	Время до прогрессирования боли
Нежелательные явления	Безопасность и переносимость	
Визиты после включения в исследование для оценки безопасности и сообщаемых пациентом исходов лечения	Каждые 4 нед	Недели 2, 4 и 16, далее каждые 16 нед
Визиты после включения в исследование для оценки уровня ПСА	Каждые 4 нед	Каждые 16 нед
Планируемая длительность наблюдения	До 43 мес	До 72 мес
1-й промежуточный анализ (медиана выживаемости без метастазирования)	20,3 мес	17,9 мес

Показатель	SPARTAN [6]	ARAMIS [7]
2-й промежуточный анализ (медиана выживаемости без метастазирования)	41 мес [9]	—
Финальный анализ (медиана выживаемости без метастазирования)	52 мес [10]	29 мес [11]

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; нмКРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ПСА – простатический специфический антиген; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D – EuroQol-5D; FАCT-P – функциональная оценка терапии рака предстательной железы (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).

уровня ПСА. Для того чтобы учесть это, мы исключили из нашего анализа всех пациентов SPARTAN с базовым уровнем ПСА <2 нг/мл.

Этическое разрешение было получено в рамках исследования SPARTAN. Данные по исследованию ARAMIS были получены из общедоступных источников. Этические комитеты участвующих учреждений одобрили протоколы исследований SPARTAN и ARAMIS, которые были проведены в соответствии с действующими принципами Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Информированное согласие было получено от каждого участника до его включения в исследование.

Конечные точки исследования

В обоих исследованиях в качестве первичной конечной точки выбрана ВБМ, определяемая как время от момента рандомизации до первого обнаружения отдаленных метастазов с помощью методов визуализации (оценивалось независимым экспертом, вслепую, централизованно) или до смерти по любой причине. Обследование на предмет наличия метастазов проводилось одинаковыми методами (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов таза, брюшной полости и грудной клетки) и с одинаковой периодичностью (каждые 16 нед).

Вторичные конечные точки в каждом исследовании включали повышение уровня ПСА, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ. Все временные интервалы до наступления какого-либо оцениваемого события анализировали с помощью метода регрессии Кокса с расчетом ОР и 95 % ДИ.

Переносимость препаратов в обоих исследованиях оценивали путем регистрации любых, в том числе серьезных, нежелательных явлений с расчетом их частоты.

Регулярность посещений была разной в 2 исследованиях: 1 раз в месяц в SPARTAN и 1 раз в 3 мес в ARAMIS.

Результаты 1-го промежуточного анализа были использованы для сравнения эффективности апалутамида и даролутамида (т.е. ВБМ, повышения уровня ПСА и ВБП) и их переносимости. Для оценки ОВ использовали результаты как 1-го, так и 2-го промежуточного анализа исследования SPARTAN и сравнивали их с конечными результатами ARAMIS. Подобная стратегия использования промежуточных, а не окончательных результатов анализа SPARTAN была лучше с точки зрения времени наблюдения за пациентами и длительности воздействия активного лечения на пациентов в контрольной группе из-за кроссовера.

Статистический анализ данных

Сопоставимость результатов исследований ARAMIS и SPARTAN была достигнута путем обратного взвешивания вероятностей с помощью метода MAIC при использовании индивидуальных данных пациентов из SPARTAN и опубликованных обобщенных исходных данных ARAMIS. Этот шаг был направлен на оценку относительной эффективности апалутамида по сравнению с АДТ, если бы SPARTAN включило популяцию пациентов, аналогичную таковой в исследовании ARAMIS, а также на сравнение конечных точек эффективности и переносимости апалутамида или даролутамида. Анализ данных проводили с помощью SAS 9.4, R 3.5.0 и Winbugs 1.4.3.

Все клинически значимые исходные характеристики пациентов исследования ARAMIS, которые потенциально могли повлиять на относительные эффекты лечения, были учтены при объединении данных. Анализировали следующие исходные характеристики пациентов: возраст на момент включения, исходный уровень ПСА, время удвоения ПСА, статус по шкале

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), использование препаратов, действующих на костную ткань, время с момента установки диагноза, уровень тестостерона, предшествующая гормональная терапия и регион проживания. Пациенты из исследования SPARTAN, у которых отсутствовала какая-либо из перечисленных характеристик, были исключены из общей выборки. Пациентам, включенным в SPARTAN, были присвоены веса таким образом, чтобы вес каждого пациента был равен их предполагаемым шансам быть включенными в SPARTAN против ARAMIS, а средневзвешенные или медианные исходные характеристики в SPARTAN близко соответствовали тем, которые указывались в ARAMIS. Веса были рассчитаны с помощью модели логистической регрессии для вероятности включения в SPARTAN по сравнению с ARAMIS, что оценивалось с использованием метода моментов [13].

Первый этап: пересчет отношений рисков и отношений шансов из исследования SPARTAN

В качестве 1-го этапа нами была проведена переоценка результатов сравнения между группами апалутамид + АДТ и плацебо + АДТ с использованием MAIC-взвешенной популяции пациентов SPARTAN. Регрессионный анализ Кокса с помощью надежной оценки дисперсии применяли для расчета ОР по каждому интересному с точки зрения эффективности временному показателю (время до наступления какого-либо события), а для оценки отношений шансов (ОШ) по всем конечным точкам переносимости использовали взвешенную логистическую регрессию. В обоих случаях анализировали MAIC-взвешенные данные исследования SPARTAN.

Второй этап: метаанализ с помощью байесовой сети

На 2-м этапе обновленные значения ОР и ОШ из SPARTAN, полученные на 1-м этапе, сравнивали с обобщенными данными из ARAMIS, чтобы оценить ОР (для конечных точек, связанных с эффективностью, в том числе ВБМ, повышения уровня ПСА, ВБП и ОВ)

и ОШ (для конечных точек, связанных с переносимостью, в том числе любых и серьезных нежелательных явлений) для групп апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ, что выполнялось с применением байесовой сети [13, 16], где АДТ использовалась в качестве общего компаратора в обоих исследованиях.

Из-за ограниченного числа исследований в области нейронных сетей представлены только модели с фиксированными эффектами, а модели со случайными эффектами не рассматривались вследствие отсутствия информации для оценки вариабельности между исследованиями. Все аналитические расчеты проводили в соответствии с методиками, описанными в документах технической поддержки подразделения поддержки принятия решений Национального института здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [17, 18]. Неинформативные априорные распределения вероятностей были выбраны на основе рекомендаций NICE.

Результаты

Исходные характеристики до сопоставления

Популяции пациентов обоих исследований были в целом сопоставимы по большинству клинически значимых исходных показателей (табл. 2). Однако у пациентов в SPARTAN была более низкая исходная медиана уровня ПСА (7,8 нг/мл против 9,2 нг/мл), большая медиана времени с момента первоначального диагноза (95 мес против 86 мес), а также более высокий медианный уровень тестостерона (0,8 нмоль/л против 0,6 нмоль/л) по сравнению с пациентами в ARAMIS (см. табл. 2). Кроме этого, в SPARTAN было включено меньше пациентов со статусом ECOG 1 (23 % против 31 %), больше пациентов, получающих препараты для модификации костной ткани (10 % против 4 %), и больше пациентов из США (35 % против 12 %) по сравнению с ARAMIS.

Критерии включения/исключения для ARAMIS были применены к пациентам SPARTAN до их уравнивания с помощью MAIC. До проведения MAIC были исключены из анализа 57 пациентов исследования

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов до и после уравнивания

Характеристика	SPARTAN (n = 1207)	ARAMIS (n = 1509)	SPARTAN после уравнивания (n = 1150*, n _{eff} = 455)
Медиана времени удвоения уровня ПСА, мес	4,4	4,5	4,5
Время удвоения уровня ПСА ≤6 мес, %	71	69	69
Медиана возраста, лет	74	74	74
Медиана исходного уровня ПСА, нг/мл	7,8	9,2	9,2

Характеристика	SPARTAN (n = 1207)	ARAMIS (n = 1509)	SPARTAN после уравнивания (n = 1150*, n _{eff} = 455)
Статус по шкале ECOG 1, %	23	31	31
Использование препаратов для модификации костной ткани, %	10	4	4
Медиана времени с момента установления первичного диагноза, мес	94,4	85,5	85,4
Медиана уровня тестостерона, нмоль/л	0,8	0,6	0,6
Количество использованных ранее гормональных препаратов, %:			
1	20	19	19
>1	80	76	76
Пациенты из США, %	35	12	12
Пациенты из Европы, %	50	64	64

*Пациенты с исходным уровнем ПСА <2 нг/мл исключались.

Примечание. n_{eff} – эффективный размер выборки; ПСА – простатический специфический антиген; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

SPARTAN, поскольку их исходные уровни ПСА были <2 нг/мл. Данные остальных 1150 пациентов были подвергнуты процедуре переоценки (уравнивания) с помощью метода MAIC, чтобы они оказались сопоставимы с таковыми в исследовании ARAMIS. Затем с помощью алгоритма MAIC были присвоены веса пациентам из SPARTAN таким образом, чтобы их сводная статистика соответствовала совокупным исходным данным пациентов из ARAMIS по значимо различающимся показателям, описанным выше,

а также по возрасту, времени удвоения ПСА (≤6 мес) и получению ранее любой гормональной терапии.

Влияние уравнивания показателей лечения

В полученной после уравнивания популяции SPARTAN, эффективный размер которой составил 455 человек [19], наблюдаемые исходные характеристики были сопоставимы с обобщенными данными по группе пациентов из исследования ARAMIS (см. табл. 2). После уравнивания данных по выборке SPARTAN

Таблица 3. Эффективность апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ в каждом исследовании и после уравнивания при непрямом сравнении между исследованиями

Конечная точка по эффективности	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, оригинальные данные) [6, 9]	Даролутамид + АДТ против плацебо + АДТ (ARAMIS) [7, 11]	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, уравниваемые данные)	Апалутамид + АДТ против даролутамида + АДТ (непрямое сравнение уравниваемых данных)	
				отношение рисков (95 % доверительный интервал)	вероятность (отношение рисков <1), %
Первичная: выживаемость без метастазирования	0,28 (0,23–0,35)	0,41 (0,34–0,50)	0,29 (0,22–0,38)	0,70 (0,51–0,98)	98,3
Вторичная: повышение уровня простатического специфического антигена	0,06 (0,05–0,08)	0,13 (0,11–0,16)	0,06 (0,05–0,08)	0,46 (0,33–0,64)	~100

Конечная точка по эффективности	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, оригинальные данные) [6, 9]	Даролутамид + АДТ против плацебо + АДТ (ARAMIS) [7, 11]	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, уравновешенные данные)	Апалутамид + АДТ против даролутамид + АДТ (непрямое сравнение уравновешенных данных)	
				отношение рисков (95 % доверительный интервал)	вероятность (отношение рисков <1), %
Вторичная: выживаемость без прогрессирования	0,29 (0,24–0,36)	0,38 (0,32–0,45)	0,30 (0,23–0,39)	0,79 (0,59–1,08)	93,2
Вторичная: общая выживаемость (1-й промежуточный анализ)	0,70 (0,47–1,04)	0,71 (0,50–0,99)	0,75 (0,45–1,23)	1,05 (0,58–1,93)	43,5
Вторичная: общая выживаемость (2-й промежуточный анализ, обновленный)	0,75 (0,59–0,96)	0,69 (0,53–0,88)	0,71 (0,52–0,96)	1,02 (0,69–1,52)	45,8

Примечание. Здесь и в табл. 4: АДТ – андрогендепривационная терапия.

скорректированный эффект от лечения апалутамидом + АДТ против плацебо + АДТ был аналогичен результатам первоначального невзвешенного анализа SPARTAN для ВБМ, повышения уровня ПСА и ВБП (табл. 3). Уравновешивание набора данных SPARTAN оказало лишь незначительное влияние на эффективность лечения, в частности на ОВ в 1-м промежуточном анализе (ОР 0,75 (после уравновешивания) против 0,70 (оригинальные данные)), а также во 2-м промежуточном анализе (ОР 0,71 (после уравновешивания) против 0,75 (оригинальные данные)).

МАИС-взвешенные показатели эффективности апалутамида и даролутамида

Выживаемость без метастазирования. МАИС-взвешенное ОР для апалутамида по сравнению с даролутамидом по ВБМ составило 0,70 (95 % ДИ 0,51–0,98). Апалутамид продемонстрировал большую эффективность, чем даролутамид, с байесовой вероятностью 98,3 % (см. табл. 3). На рис. 1 показано априорное распределение показателей ОР по ВБМ для апалутамида + АДТ по сравнению с даролутамидом + АДТ, где p (ОР) <1 визуально представлена как область под априорным распределением слева от ОР = 1.

Вторичные конечные точки по эффективности. Результаты для вторичных конечных точек эффективности,

включая увеличение уровня ПСА и ВБП, соответствовали результатам по ВБМ (см. табл. 3, см. рис. 1). ОР для повышения уровня ПСА составило 0,46 (95 % ДИ 0,33–0,64) при p (апалутамид + АДТ > даролутамид + АДТ) ~100 %. ОР для ВБП составило 0,79 (95 % ДИ 0,59–1,08) при p (апалутамид + АДТ против даролутамид + АДТ) = 93,2 %. При 1-м промежуточном анализе ОВ пациентов, получающих апалутамид + АДТ, была сопоставима с таковой у пациентов группы даролутамида + АДТ (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,58–1,93; p (ОР <1) = 43,5 %), также это было подтверждено при более длительном наблюдении (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,69–1,52; p (ОР <1) = 45,8 %).

Переносимость. Переносимость обеих схем лечения значимо не различалась. Общая частота любых нежелательных явлений была примерно одинаковой (ОШ 1,02; 95 % ДИ 0,50–2,04) (табл. 4). С вероятностью 64,5 % асхема апалутамид + АДТ переносилась лучше, чем даролутамид + АДТ, при сравнении общей частоты любых серьезных нежелательных явлений (ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,53–1,53). На рис. 2 показано априорное распределение ОР для переносимости апалутамида + АДТ по сравнению с даролутамидом + АДТ, где p (ОШ) <1 визуально представлена как область под априорным распределением слева от ОШ = 1.

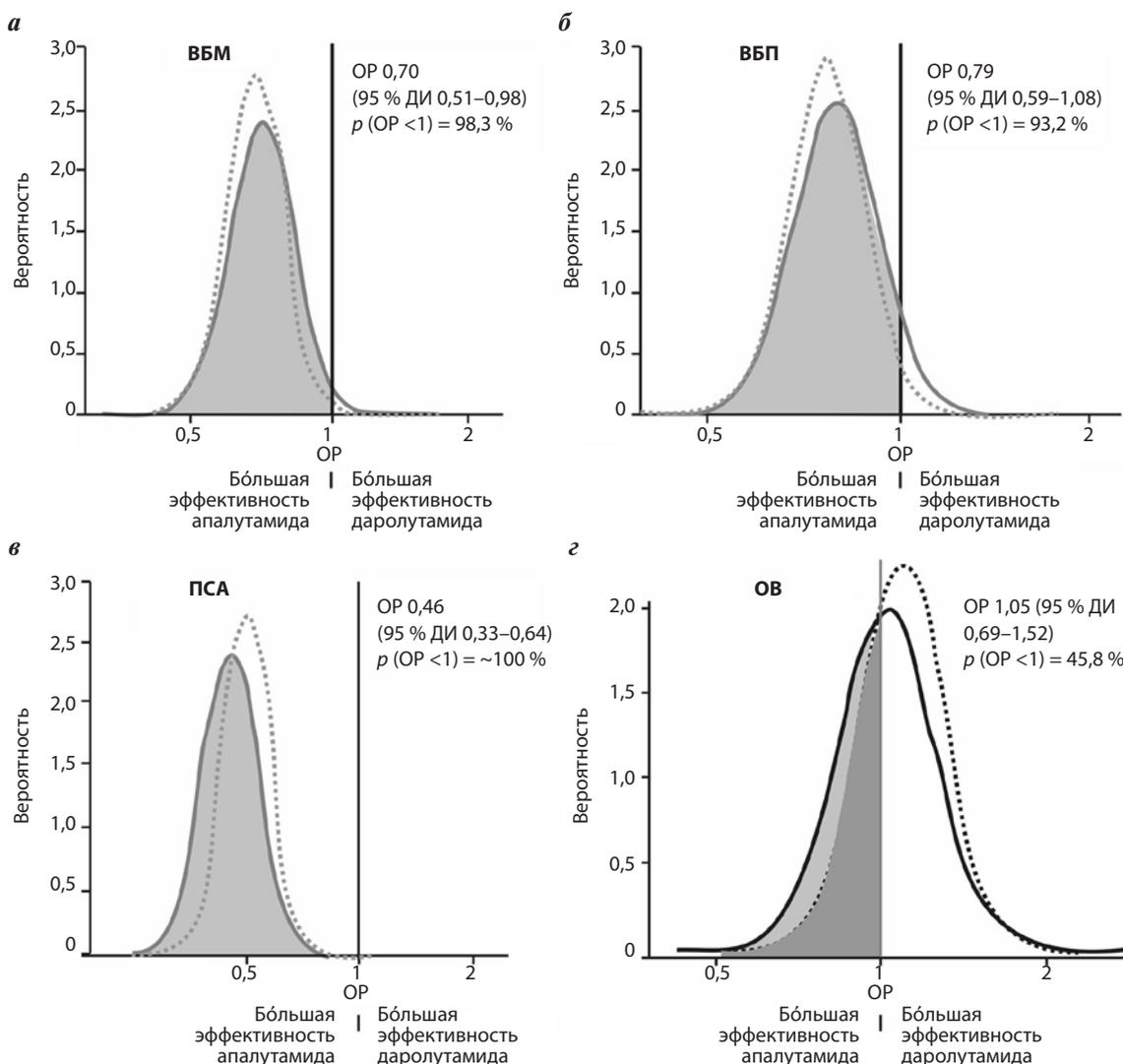


Рис. 1. Априорное распределение ОР выживаемости без метастазирования (ВБМ) (а), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (б), увеличения уровня простатического специфического антигена (ПСА) (в), общей выживаемости (ОВ) (г) при 1-м промежуточном анализе среди пациентов исследования SPARTAN по сравнению с пациентами исследования ARAMIS. ОР или отношение шансов < 1 свидетельствует о большей эффективности апалутамида + АДТ, > 1 – о большей эффективности даролутамида + АДТ. Сплошными линиями показано не прямое сравнение взвешенных показателей у пациентов в исследованиях SPARTAN и ARAMIS, пунктирными линиями – оригинальные данные исследований SPARTAN и ARAMIS. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Таблица 4. Переносимость апалутамида + АДТ и даролутамида + АДТ в каждом исследовании и после уравнивания при не прямом сравнении между исследованиями

Конечная точка по эффективности	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, оригинальные данные) [6]	Даролутамид + АДТ против плацебо + АДТ (ARAMIS) [7]	Апалутамид + АДТ против плацебо + АДТ (SPARTAN, уравниваемые данные)	Апалутамид + АДТ против даролутамида + АДТ (не прямое сравнение уравниваемых данных)	
				отношение рисков (95 % доверительный интервал)	вероятность (отношение рисков < 1), %
Любое нежелательное явление	2,01 (1,17–3,47)	1,49 (1,15–1,94)	1,52 (0,79–2,91)	1,02 (0,50–2,04)	48,2
Любое серьезное нежелательное явление	1,10 (0,83–1,45)	1,32 (1,02–1,70)	1,20 (0,75–1,90)	0,91 (0,53–1,53)	64,5

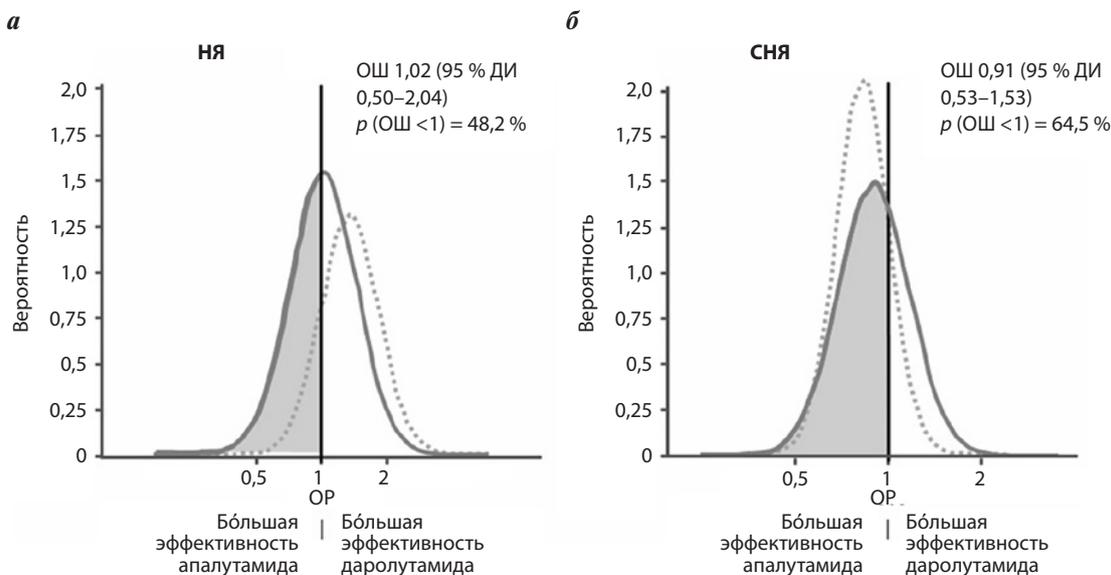


Рис. 2. Априорное распределение отношений рисков нежелательных явлений (НЯ) (а) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) (б) среди пациентов в исследовании SPARTAN по сравнению с пациентами в исследовании ARAMIS. Отношение рисков или ОШ >1 свидетельствует о большей безопасности апалутамида + АДТ, >1 – о большей безопасности даролутамида + АДТ. Сплошными линиями показано не прямое сравнение взвешенных показателей у пациентов в исследованиях SPARTAN и ARAMIS, пунктирными линиями – оригинальные данные исследований SPARTAN и ARAMIS. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Обсуждение

Результаты анализа МАИС-взвешенных данных исследований SPARTAN и ARAMIS среди пациентов с нмКРПЖ с высокой вероятностью (98,3 %) указывают на то, что схема апалутамид + АДТ более эффективна, чем даролутамид + АДТ, для достижения ВБМ (которая была первичной конечной точкой в обоих исследованиях). Данные по вторичным конечным точкам исследований SPARTAN и ARAMIS также демонстрируют, что схема апалутамид + АДТ с высокой долей вероятности окажется более эффективной в предотвращении роста уровня ПСА и увеличении ВБП, чем даролутамид + АДТ. Обе схемы лечения были сопоставимы по показателям ОВ как при 1-м промежуточном анализе, так и при более длительном наблюдении, когда допускался кроссовер в обоих исследованиях. Важно отметить, что обе схемы продемонстрировали сходные показатели переносимости по частоте как любых, так и серьезных нежелательных явлений.

На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких метаанализов, в которых с помощью байесовой сети косвенно сравниваются эффективность и переносимость различных ингибиторов андрогенных рецепторов у пациентов с нмКРПЖ, в том числе с использованием данных из SPARTAN, ARAMIS и PROSPER [20–26].

Однако в этих работах не учитывались потенциальные различия в исходных характеристиках

пациентов, включенных в разные исследования. Сильной стороной нашего исследования является применение метода МАИС, который обеспечивает более точное сравнение показателей эффективности и безопасности по объединенным данным SPARTAN и ARAMIS с поправкой на возможные различия между ними, связанные с особенностями пациентов, влияющими на относительную эффективность лечения. Использование этой методологии гарантирует, что любые различия в исходных характеристиках популяций сведены к минимуму при оценке показателей эффективности и безопасности в разных исследованиях [13]. Участники исследований SPARTAN и ARAMIS отличались по нескольким параметрам, что потенциально могло повлиять на относительную эффективность изучаемых препаратов. Таким образом, метод МАИС позволил уравновесить 2 выборки пациентов, включенных в 2 разных исследования. Среди участников SPARTAN было больше лиц из США, а также наблюдались более высокие медианные значения времени с момента установления первичного диагноза, уровня тестостерона и использования препаратов для модификации костной ткани по сравнению с участниками ARAMIS. Пациенты в SPARTAN имели более низкий исходный средний уровень ПСА, чем пациенты в ARAMIS, а также у них реже встречался статус по шкале ECOG 1. Подход с использованием метода МАИС позволил нивелировать эти различия с учетом их возможного воздействия на оцениваемые показатели.

Еще одной сильной стороной данного анализа является применение байесовой сети. Другие авторы использовали методику Бухера [27] для сравнения различных схем лечения [28, 29], что привело к получению результатов в рамках частотной статистической структуры. Однако известно, что эта методика не обладает достаточной статистической мощностью [30] вследствие большей неопределенности, вызванной стандартной ошибкой при косвенном сравнении, поскольку оно основано на простом сложении отклонений от исходных исследований. Этот традиционный подход разделяет результаты на значимые или незначимые, что плохо подходит для принятия решений, поскольку не указывает на вероятность того, что гипотеза является правильной или ложной.

Анализ с помощью байесовой сети позволяет рассчитать вероятность того, что одна схема лечения будет эффективнее другой, что более важно для принятия решений врачами и пациентами [31]. В рамках данной работы на основании всех имеющихся свидетельств и после уравнивания пациентов из разных исследований мы оценивали вероятности, что 1 из 2 схем терапии окажется более эффективной и безопасной для пациентов с нмКРППЖ, для чего мы использовали байесову сеть. Применение этого подхода позволяет нам утверждать, что, если принимать во внимание все имеющиеся данные рандомизированных исследований, существует высокая вероятность того, что схема апалутамид + АДТ более эффективна, чем даролутамид + АДТ, если сравнивать их по ВБМ, повышению уровня ПСА (вероятность более 98 %) и ВБП (вероятность более 93 %). Результаты анализа также указывают на то, что обе схемы лечения сопоставимы по их переносимости пациентами. Важно понимать, что данный анализ не мог учитывать различия в сроках возникновения нежелательных явлений и показателях, зависящих от длительности лечения и наблюдения, поскольку регулярность визитов варьировала (каждые 4 нед в течение всего исследования SPARTAN и через 1 мес, а затем каждые 16 нед для ARAMIS), как и длительность наблюдения. Менее частый мониторинг состояния пациента в ARAMIS мог привести к меньшему общему количеству сообщений о нежелательных

явлениях при применении даролутамида [32], что при использовании традиционного способа анализа могло бы повлечь за собой неверные результаты. Несмотря на то что к моменту проведения нашего исследования уже были доступны финальные результаты SPARTAN по ОБ [10], мы использовали данные 2-го промежуточного анализа и сравнивали их с финальными результатами анализа ОБ в исследовании ARAMIS. Это было необходимо для того, чтобы обеспечить более объективное сравнение 2 исследований, разница в длительности наблюдения в которых была бы минимальной.

Несмотря на то что метод МАИС позволяет сравнивать результаты разных клинических исследований, у него имеются некоторые ограничения. Во-первых, уравнивание выборок по определению ограничивается теми характеристиками, о которых сообщается в основной публикации для ARAMIS [7]. Во-вторых, данный метод не позволил скорректировать различия в дизайне исследования и сроках сбора данных по безопасности между SPARTAN и ARAMIS, как упоминалось ранее. Более того, мы сопоставили лишь общую переносимость, так как отдельные побочные явления нельзя было сравнивать из-за ограничений в исследовании ARAMIS.

Из-за отсутствия исследований с прямым сравнением этих 2 режимов терапии текущие рекомендации по лечению не содержат указаний в пользу той или другой схемы для пациентов с нмКРППЖ [1]. Результаты данного исследования могут помочь в принятии обоснованных решений по лечению пациентов с нмКРППЖ.

Заключение

Результаты настоящего исследования, основанного на подходе МАИС, который позволяет провести прямое сравнение данных исследований по апалутамиду и даролутамиду, указывают на то, что пациенты с нмКРППЖ, принимающие апалутамид + АДТ, имеют более благоприятные показатели ВБМ, уровня ПСА и ВБП по сравнению с пациентами, получающих даролутамид + АДТ. ОБ и профили безопасности (частота любых и серьезных нежелательных явлений) для этих 2 препаратов сопоставимы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, Version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jncn.2019.0023.
- Dai C., Heemers H., Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(9):a030452. DOI: 10.1101/cshperspect.a030452.
- Howard L.E., Moreira D.M., De Hoedt A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(5B):E80–6. DOI: 10.1111/bju.13856.
- El-Amm J., Aragon-Ching J.B. The current landscape of treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2019;13:1179554919833927. DOI: 10.1177/1179554919833927.
- Gillessen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced

- prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
6. 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.
 7. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):2465–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
 8. 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.
 9. Small E.J., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019;30(11):1813–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz397.
 10. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S. et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):150–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
 11. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383(11):1040–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.
 12. Phillippo D.A.T., Dias S., Palmer S. et al. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). 2016; 24 Jul 2020. Available at: [http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm).
 13. Signorovitch J.E., Sikirica V., Haim Erder M. et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012;15(6):940–7. DOI: 10.1016/j.jval.2012.05.004.
 14. Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. et al. Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of apalutamide and enzalutamide with ADT in the treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2020;37(1):501–11. DOI: 10.1007/s12325-019-01156-5.
 15. Chowdhury S., Oudard S., Uemura H. et al. Matching-adjusted indirect comparison of health-related quality of life and adverse events of apalutamide versus enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2020;37(1):512–26. DOI: 10.1007/s12325-019-01157-4.
 16. Dias S., Sutton A.J., Ades A.E., Welton N.J. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013;33(5):607–17. DOI: 10.1177/0272989X12458724.
 17. National Institute for Health and Care Excellence, Technology Appraisal Guidance. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/niceguidance/nice-technology-appraisal-guidance>.
 18. Phillippo D.M. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. Available at: <http://www.nicedsu.org.uk>.
 19. Glen S. Effective Sample Size: Definition, Examples. 2016 (17.12.2020). Available at: <https://www.statisticshowto.com/effective-sample-size/>.
 20. Di Nunno V., Mollica V., Santoni M. et al. New hormonal agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: meta-analysis of efficacy and safety outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):e871–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.001.
 21. Liu Z., Zhang T., Ma Z. et al. Systemic management for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2020;43(4):288–97. DOI: 10.1097/COC.0000000000000660.
 22. Kumar J., Jazayeri S.B., Gautam S. et al. Comparative efficacy of enzalutamide, apalutamide and darolutamide for treatment on non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a network meta-analysis. *J Urol* 2020;203(Suppl 4):e1217(Abstract).
 23. Cusano E., Boyne D.J., Lee-Ying R.M., Brenner D.R. Systemic therapy for non-metastatic castrate-resistant prostate cancer (M0 CRPC): a systematic review and network meta-analysis (NMA). *J Clin Oncol* 2020;38(6 suppl):113. DOI:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.113.
 24. Hird A.E., Bhindi B., Magee D.E., Ye X.Y. Novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(6):131. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.131.
 25. Riaz I.B., Asghar N., Lang D.K. et al. A systematic review and network meta-analysis of FDA approved treatment options in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (M0CRPC). *J Clin Oncol* 2020;38(6):335. DOI: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.335.
 26. Altavilla A., Di Maio M., Tucci M. et al. Safety of new androgen receptor inhibitors (ARi) in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): a network meta-analysis of randomized controlled trials (RCT). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):339. DOI: 10.1093/annonc/mdz248.025.
 27. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
 28. Nieto-Gómez P., Ubago-Pérez R., Cabeza-Barrera J. Efficacy of enzalutamide and apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: indirect comparison. *Actas Urol Esp* 2019;43(7):355–63. DOI: 10.1016/j.acuro.2019.03.007.
 29. Wallis C.J.D., Chandrasekar T., Goldberg H. et al. Advanced androgen blockage in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison of apalutamide and enzalutamide. *Eur Urol Oncol* 2018;1(3):238–41. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.004.
 30. Mills E.J., Ghement I., O'Regan C., Thorlund K. Estimating the power of indirect comparisons: a simulation study. *PLoS One* 2011;6(1):16237. DOI: 10.1371/journal.pone.0016237.
 31. Jansen J.P., Fleurence R., Devine B. et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for healthcare decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011;14(4):417–28. DOI: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
 32. Drago J.Z., Kantoff P.W., Stopsack K.H. Adverse event profiles of apalutamide, enzalutamide, and darolutamide in SPARTAN, PROSPER, and ARAMIS: how confident are we about which drug is safest? *J Clin Oncol* 2020;38(6 suppl):318.

Финансирование. Данное исследование и публикация статьи (сборы за быстрое рассмотрение и размещение статьи в открытом доступе) выполнены при финансовой поддержке компании Janssen Scientific Affairs, LLC. Некоторые соавторы, являющиеся сотрудниками компании Janssen Scientific Affairs, LLC (L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden и J. Diels), принимали участие в разработке дизайна исследования, анализе данных, критической оценке на предмет важного интеллектуального содержания статьи. Их авторство соответствует критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Написание текста статьи, редактирование и другая помощь. PharmaScribe, LLC, а также Leo J. Philip Tharappel и Gurpreet Virya из SIRO Clinpharm Pvt Ltd оказывали помощь в написании статьи, что финансировалось компанией Janssen Scientific Affairs, LLC. Авторы благодарят Jinan Liu и Lorie Ellis из компании Janssen Scientific Affairs, LLC за их вклад в организацию исследования. Авторы также выражают благодарность участникам клинических испытаний.

Авторство. Все упомянутые авторы отвечают критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) в отношении авторства этой статьи, несут ответственность за целостность работы и дали свое согласие на публикацию этой версии.

Вклад авторов

S. Chowdhury, S. Oudard, H. Uemura, S. Joniau, B.A. Hadaschik: сбор данных, интерпретация данных;

L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden, J. Diels: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных.

Все авторы участвовали в написании, рецензировании и критической доработке статьи на предмет важного интеллектуального содержания и одобрили окончательную рукопись для подачи в журнал.

Предыдущее представление результатов. Материалы этой статьи были представлены на конференции ISPOR Europe 2019, проходившей 2–6 ноября 2019 г. в Копенгагене (Дания), а также на 30-й ежегодной Международной конференции Prostate Cancer Update, проходившей 23–26 января 2020 г. в Бивер-Крик (Колорадо, США).

Конфликт интересов. S. Chowdhury является консультантом при Clovis Oncology, Astellas Pharma, Bayer, Pfizer и Janssen-Cilag; совладелец Curve Life; спикер при бюро Pfizer; получал гонорары от Clovis Oncology и Novartis, а также исследовательские гранты от Sanofi/Aventis и Clovis Oncology. S. Oudard является консультантом при Pfizer, Bayer, Merck, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Eisai, Sanofi, Janssen и Astellas Pharma; получал гранты на поездки от Pfizer, Bayer, Merck, Bristol-Myers Squibb, Novartis и Eisai; получал гонорары от Pfizer, Bayer, Merck, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Eisai, Sanofi, Astellas Pharma и Janssen, а также исследовательские гранты от Ipsen и Sanofi. H. Uemura является консультантом при Janssen Oncology, Bayer, Astellas, Sanofi, Takeda и AstraZeneca; получал гонорары от Daiichi Sankyo, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. и Fujifilm-Toyama Chemical. S. Joniau является консультантом и получателем гонораров от Janssen, Astellas, Ipsen, Pfizer, Sanofi и Bayer. L. Dearden, C. Capone, S. van Sanden и J. Diels являются сотрудниками Janssen и совладельцами Johnson & Johnson. B.A. Hadaschik является консультантом при ABX, Amgen, Bayer, Lightpoint Medical, Inc., Janssen R&D, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer и Astellas; получал исследовательские гранты от Profound Medical, German Cancer Aid, German Research Foundation, Janssen R&D, Bristol-Myers-Squibb и Astellas, а также гранты на поездки от AstraZeneca, Janssen R&D и Astellas.

Соблюдение этических норм. Эта статья основана на ранее проведенных исследованиях и не включает новых исследований на людях или животных, выполненных кем-либо из авторов. Исследование SPARTAN финансировалось компанией Janssen и получило все необходимые разрешения. Данные исследования ARAMIS были получены из общедоступных источников. Этические советы при участвующих учреждениях одобрили протоколы исследований SPARTAN и ARAMIS. Они были проведены в соответствии с действующими принципами Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Доступность данных. Базы данных, сгенерированные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, могут быть получены по запросу от автора, ответственного за переписку.

Открытый доступ. Эта статья лицензирована в соответствии с международной лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0, которая допускает любое некоммерческое использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии, что дается ссылка на оригинальные материалы и автора(ов), а также ссылка на лицензию Creative Commons. Кроме того, необходимо указать, вносились ли изменения. Изображения и другие материалы третьих лиц, опубликованные в этой статье, защищены лицензией Creative Commons, если иное не указано. Если материал не включен в лицензию Creative Commons на данную статью, а предполагаемое использование не разрешено законодательным регулированием или выходит за рамки разрешенного использования, необходимо будет получить разрешение непосредственно у владельца авторских прав. Ознакомиться с копией этой лицензии можно здесь: <http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>.

Статья поступила: 18.03.2022. Принята к публикации: 11.04.2022.

Article submitted: 18.03.2022. Accepted for publication: 11.04.2022.



Фармакоэкономическая оценка применения препарата энзалутамид в терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы

Н.А. Авксентьев^{1,2}, Е.В. Деркач^{2,3}, Ю.В. Макарова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский пер., 3, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, пр-кт Вернадского, 82;

³АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении»; Россия, 117485 Москва, ул. Бутлерова, 12

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Добавление энзалутамида к стандартной андрогендепривационной терапии (АДТ) позволяет существенно увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) по сравнению с АДТ в монорежиме.

Цель исследования – оценить инкрементное соотношение «затраты/эффективность» (ICER) для энзалутамида у пациентов с мГЧРПЖ и сопоставить его с ICER для энзалутамида в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) с позиции российской системы здравоохранения, а также оценить вклад применения энзалутамида в снижение смертности больных мГЧРПЖ в России на горизонте до 2024 г.

Материалы и методы. В качестве варианта сравнения для энзалутамида были выбраны стандартные режимы АДТ для лечения мГЧРПЖ, так как это самый частый вариант терапии больных мГЧРПЖ в России. Предложена марковская модель прогрессирования мГЧРПЖ при применении энзалутамида + АДТ (далее энзалутамид) или АДТ + антиандроген 1-го поколения (далее АДТ) на основании данных исследования ENZAMET. Модель была использована для расчета времени предстоящей жизни больных и затрат на лечение мГЧРПЖ и мКРРПЖ после прогрессирования. Период моделирования составил 15 лет с длительностью одного цикла моделирования 1 мес. В ходе анализа «затраты–эффективность» мы оценили ICER для энзалутамида по сравнению с АДТ. В дополнение мы оценили ICER для энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ в 1-й линии терапии мКРРПЖ в качестве ориентира на основании данных исследования PREVAII. При этом в обоих случаях в качестве критерия эффективности использовали время предстоящей жизни больных за период 15 лет. Для оценки вклада применения энзалутамида в снижение смертности от злокачественных новообразований учитывали потенциальное число пациентов, которые могли бы быть пролечены с использованием данного препарата по поводу мГЧРПЖ на горизонте 2021–2024 гг.

Результаты. Согласно результатам марковского моделирования среднее время предстоящей жизни за период 15 лет при использовании энзалутамида составило 7,59 года по сравнению с 5,12 года при применении АДТ. При терапии энзалутамидом средние расходы составляют 11 193 802 руб. на 1 пациента за 15 лет, что на 8 597 131 руб. выше, чем при использовании АДТ (2 596 672 руб.). Стоимость дополнительного года жизни при применении энзалутамида для лечения мГЧРПЖ по сравнению с АДТ составляет 3 484 362 руб. Стоимость дополнительного года жизни при применении энзалутамида в 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с АДТ составляет 5 899 418 руб. К терапии комбинацией энзалутамид + АДТ в России ежегодно могут приступать по 2410 больных мГЧРПЖ. Если все они получают данный препарат, количество предотвращенных смертей от злокачественных новообразований в 2021–2024 гг. составит 561 случай.

Заключение. В условиях российской системы здравоохранения ICER для энзалутамида для лечения мГЧРПЖ составило 3 484 362 руб., для энзалутамида для лечения мКРРПЖ – 5 899 418 руб. Энзалутамид может внести существенный вклад в достижение целевых показателей смертности населения от злокачественных новообразований к 2024 г.

Ключевые слова: рак предстательной железы, энзалутамид, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты–эффективность», федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макарова Ю.В. Фармакоэкономическая оценка применения препарата энзалутамид в терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы. Онкоурология 2022;18(1):90–105. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-90-105.

Pharmacoeconomic evaluation of using enzalutamide for treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer

N.A. Avxentyev^{1,2}, E.V. Derkach^{2,3}, Yu.V. Makarova¹

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³National Center for Health Technology Assessment; 12 Butlerova St., Moscow 117485, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@nifi.ru

Background. The addition of enzalutamide to standard androgen deprivation therapy (ADT) significantly increases overall survival and progression-free survival in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) compared with ADT.

Objective: to evaluate the incremental cost/effectiveness ratio (ICER) of enzalutamide use in patients with mHSPC and the ICER of enzalutamide as the first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) from the Russian healthcare system perspective and to assess the contribution of enzalutamide into the reduction of mortality of mHSPC patients in the Russian Federation on the horizon until 2024.

Materials and methods. Standard ADT regimens for mHSPC were used as a comparator as it is the most common treatment for mHSPC in Russia. We proposed a Markov model of mHSPC progression on enzalutamide + ADT (hereinafter enzalutamide) or ADT + 1st generation antiandrogen (hereinafter ADT) based on ENZAMET trial data. Model was used to calculate the average life-years gained (LYG) and costs of mHSPC and post-progression mCRPC treatment. Simulation period was 15 years with one cycle of 1 month. In the “cost–effectiveness” analysis, we calculated enzalutamide ICER compared to ADT. In addition, we calculated ICER for enzalutamide plus ADT vs ADT in the first-line therapy of mCRPC as a benchmark based on PREVAIL trial data. In both cases, the average LYG over a 15-year period was used as an efficacy criteria. To assess the contribution of the enzalutamide into the reduction of mortality rate of mHSPC patients, the potential number of patients who could be treated with enzalutamide on the horizon of 2021–2024 was taken into account.

Results. According to the Markov model, the average LYG over a period of 15 years for enzalutamide was 7.59 years compared to 5.12 for ADT. The average enzalutamide therapy costs were 11,193,802 rubles per patient for 15 years, which were 8,597,131 rubles higher than when using ADT (2,596,672 rubles). ICER for enzalutamide (vs ADT) in mHSPC treatment was 3,484,362 rubles per one life-year gained. ICER for enzalutamide in the first line of mCRPC treatment (vs ADT) was 5,899,418 rubles per one life-year gained. The combination therapy with enzalutamide + ADT in Russia can be started annually by 2,410 mHSPC patients. If they all receive enzalutamide a total of 561 averted deaths among prostate cancer patients can be expected in 2021–2024.

Conclusion. In the Russian healthcare system, ICER for enzalutamide in mHSPC was 3,484,362 rubles and the ICER for enzalutamide in mCRPC was 5,899,418 rubles. Enzalutamide can make a significant contribution to achieving the target cancer mortality rates by 2024.

Key words: prostate cancer, enzalutamide, pharmacoeconomic analysis, “cost–effectiveness” analysis, Federal program for decreasing of oncological mortality

For citation: Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarova Yu.V. Pharmacoeconomic evaluation of using enzalutamide for treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):90–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-90-105.

Введение

В структуре заболеваемости мужского населения России злокачественными новообразованиями (ЗНО) в 2019 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 2-е место – 15,7 % (после 16,3 % рака трахеи, бронхов и легкого) [1]. В структуре смертности мужского населения России от ЗНО в 2019 г. РПЖ занимал 3-е место – 13205 случаев (после 40 318 случаев смерти от рака трахеи, бронхов, легкого и 15 922 случаев смерти от рака желудка) [2].

Энзалутамид является мощным ингибитором андрогенных рецепторов, который блокирует несколько этапов их сигнального пути. Препарат применяется 1 раз в день, перорально, в суточной дозе 160 мг (4 капсулы по 40 мг). В комбинации со стандартной

андрогендепривационной терапией (АДТ) энзалутамид показан для лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ (мГЧРПЖ) [3]. Препарат зарегистрирован в России, включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также показан для терапии мГЧРПЖ в отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ [4]. Фармакоэкономический анализ применения данного препарата для лечения мГЧРПЖ в России ранее не проводился.

Цель исследования – проведение клинико-экономического исследования применения энзалутамида у больных мГЧРПЖ с позиции российской системы здравоохранения, а также оценка вклада использования препарата в снижение смертности населения России от ЗНО.

Материалы и методы

Математическая модель исследования

В целях проведения фармакоэкономического анализа была разработана неоднородная марковская модель, описывающая прогрессирование мГЧРПЖ при применении следующих вариантов терапии:

- энзалутамид (160 мг 1 раз в день) в сочетании со стандартной АДТ в режимах применения, описанных ниже (далее – вариант «энзалутамид»);
- стандартная АДТ (далее – вариант «АДТ»), включающая следующие варианты лечения:
 - гозерелин подкожно 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 3 мес,
 - лейпрорелин внутримышечно или подкожно 3,75 мг 1 раз в 28 дней, или 7,5 мг 1 раз в 28 дней, или 11,25 мг 1 раз в 3 мес, или 22,5 мг 1 раз в 3 мес, или 45 мг 1 раз в 6 мес,
 - трипторелин внутримышечно 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес,
 - бусерелин внутримышечно 3,75 мг 1 раз в 28 дней,
 - дегареликс подкожно 240 мг в 1-й месяц, далее 80 мг ежемесячно.

Назначение каждого из 11 режимов АДТ полагалось равновероятным (9,1 %). Выбор препаратов АДТ основан на данных российских клинических рекомендаций [4].

Кроме того, согласно экспертной оценке, примерно у 35 % больных мГЧРПЖ, получающих АДТ в монорежиме, дополнительно применяется антиандроген 1-го поколения (флутамид перорально 250 мг 3 раза в сутки ежедневно или бикалутамид перорально 50 мг 1 раз в сутки ежедневно). В рамках настоящего исследования предполагалось, что для указанной доли пациентов каждая из 11 схем АДТ с равной вероятностью может быть назначена в комбинации с флутамидом или бикалутамидом. В настоящем исследовании, в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [4], мы будем полагать эффективность комбинации АДТ + нестероидный андроген, равной эффективности АДТ в монорежиме.

Период моделирования составляет 15 лет, длительность одного цикла моделирования – 1 мес. Состояния, в которых последовательно могут находиться пациенты в зависимости от варианта терапии, представлены на рис. 1, 2.

В основу модели положены данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) применения энзалутамида в 1-й линии терапии мГЧРПЖ ENZAMET [5], в котором оценивались общая выживаемость и выживаемость без клинического прогрессирования. Результаты исследования показали наличие статистически значимых различий по обоим критериям при использовании

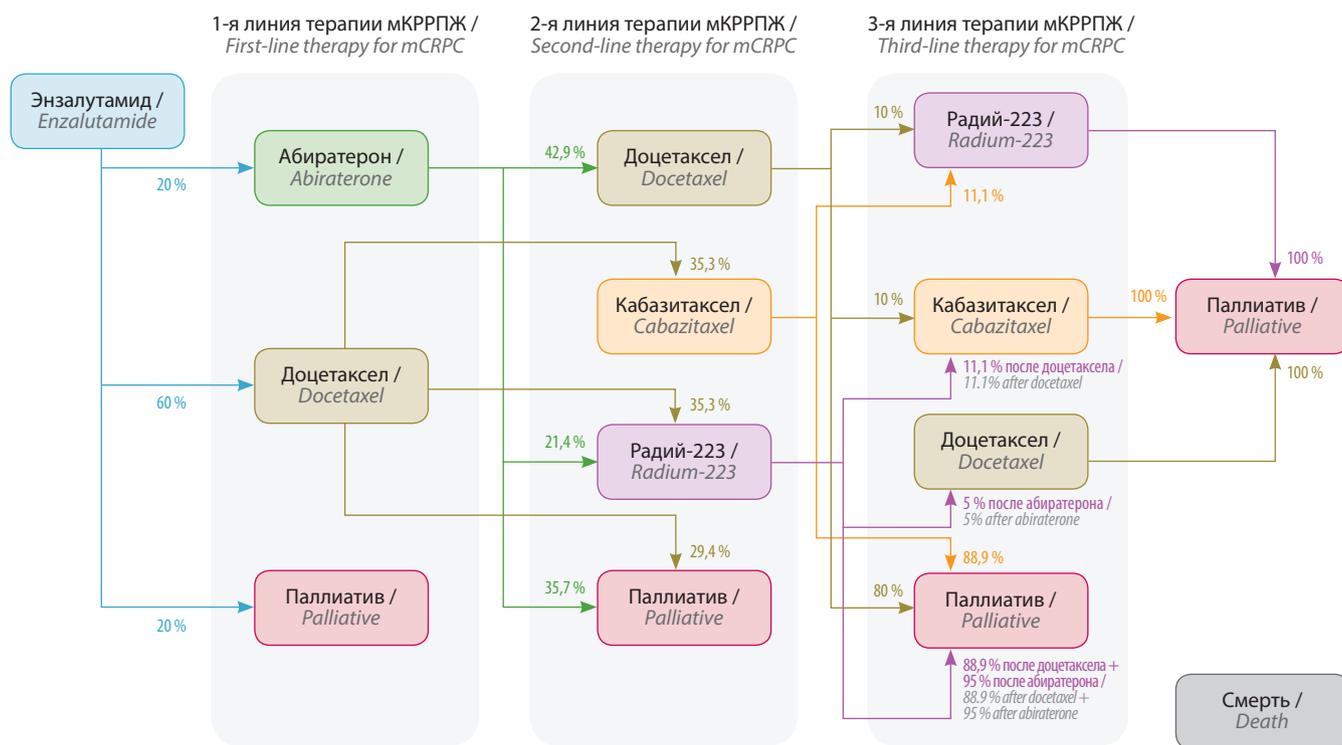


Рис. 1. Структура модели (пациенты группы энзалутамида) (составлена авторами). Здесь и на рис. 2, 3: проценты отражают распределение живущих пациентов после прогрессирования между последующими вариантами терапии; в состоянии «Смерть» можно попасть из любого состояния; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
Fig. 1. Model structure (patients from the enzalutamide group) (prepared by authors). Here and in Fig. 2, 3: percentages show the distribution of living patients after disease progression between subsequent therapies; “Death” can be registered at any stage of treatment; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer

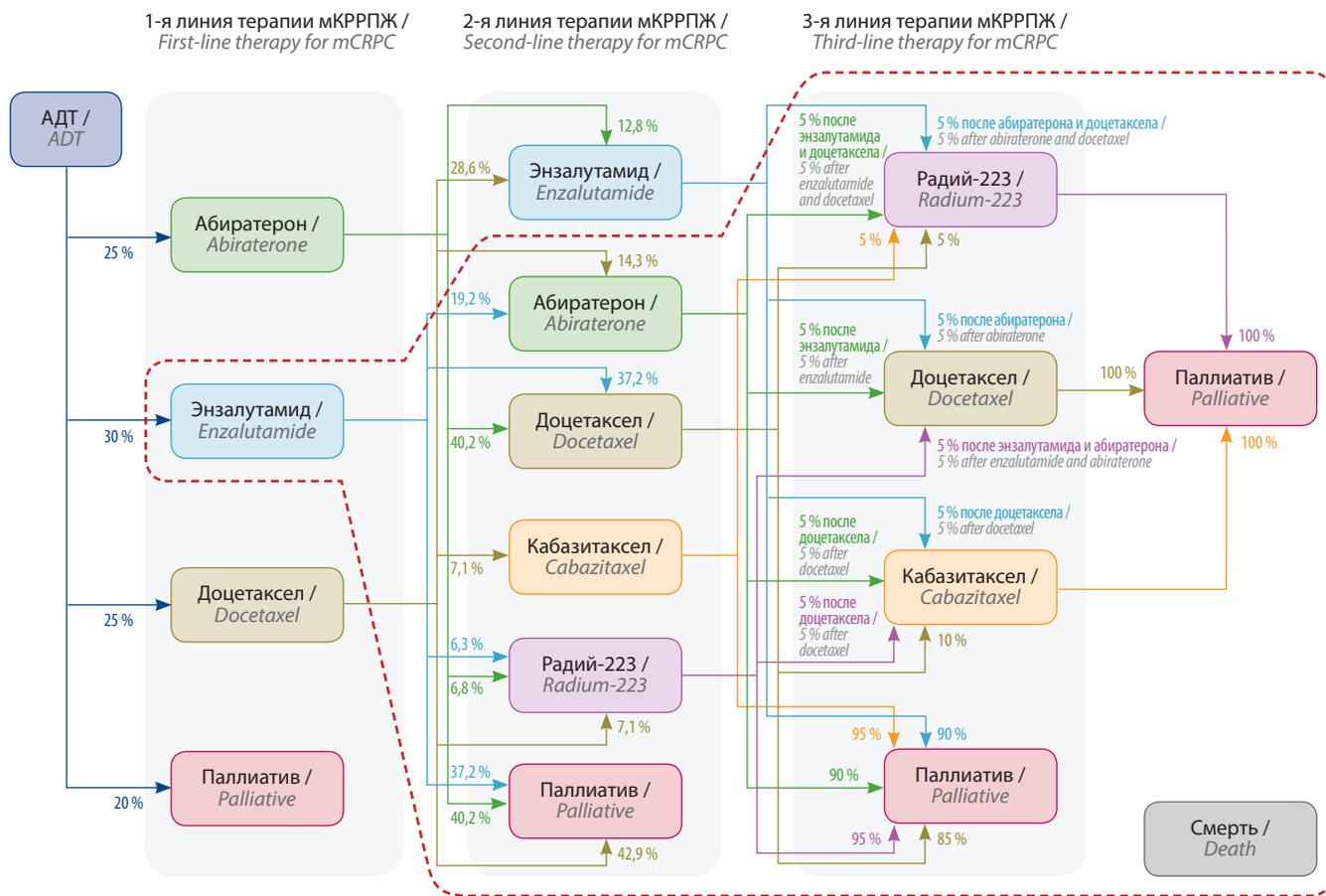


Рис. 2. Структура модели (пациенты группы андрогендепривационной терапии (АДТ)) (составлена авторами). Красным пунктиром выделена часть модели, на основе которой было рассчитано референтное инкрементное соотношение «затраты/эффективность»
Fig. 2. Model structure (patients from the group of androgen deprivation therapy (ADT)) (prepared by authors). Red dotted line highlights the part of the model used for the calculation of the reference incremental cost/effectiveness ratio

энзалутамида + АДТ по сравнению АДТ в монорежиме: отношение угроз (ОУ) прогрессирования составило 0,40 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,49), ОУ смерти – 0,67 (95 % ДИ 0,52–0,86).

Вероятности выхода из состояний «энзалутамид» и «АДТ» были определены на основе экстраполяции соответствующих кривых выживаемости без прогрессирования из РКИ ENZAMET [5] (с использованием распределения Вейбулла, выбранного на основании визуального анализа полученных данных). Распределение пациентов по различным вариантам последующей терапии после прогрессирования было определено на основании экспертной оценки (см. рис. 1, 2). Вероятности выхода из последующих линий лечения не зависят от предшествующей терапии. Для их расчета были использованы данные соответствующих РКИ [6–15] о медиане времени до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования на фоне

лечения радием-223 была принята равной медиане времени до увеличения концентрации простатического специфического антигена; для кабазитаксела во 2-й линии терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) использовалась медиана времени до прогрессии опухоли. В случае отсутствия данных о медиане времени до прогрессирования была использована медиана длительности терапии.

Предполагалось, что время до прогрессирования подчиняется экспоненциальному распределению¹. Кроме этого, из любого состояния пациенты могут перейти в состояние «смерть». Вероятность смерти была определена на основе экстраполяции кривых общей выживаемости для групп энзалутамида и АДТ из РКИ ENZAMET [5] (с использованием лог-логистического распределения для группы энзалутамида и распределения Вейбулла для группы АДТ, выбранных на основании критерия Акаике).

¹Важным свойством данного распределения является то, что вероятность исхода в нем не зависит от времени пребывания в состоянии модели. Это позволяет использовать данное распределение для определения вероятности выхода из состояния, в котором разные когорты пациентов пребывают разное количество времени.

Таблица 1. Параметры для оценки стоимости терапии доцетакселом и кабазитакселом (составлено авторами на основании данных [16, 17])
Table 1. Parameters for estimating the cost of docetaxel and cabazitaxel therapy (calculated by the authors using data [16, 17])

Препарат Drug	Дневной стационар Day hospital		Круглосуточный стационар All-day hospital	
	Коэффициент затратоемкости Cost intensity coefficient	Базовая ставка*, руб. Base rate*, rubles	Коэффициент затратоемкости Cost intensity coefficient	Базовая ставка*, руб. Base rate*, rubles
Доцетаксел в режиме 75 мг/м ² 1 раз в 3 нед Docetaxel 75 mg/m ² once every 3 weeks	3,46	13 356,9	2,43	24 298,5
Кабазитаксел в режиме 25 мг/м ² 1 раз в 3 нед Cabazitaxel 25 mg/m ² once every 3 weeks	15,26		8,49	

*Расчитана как произведение норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации и коэффициентов приведения: 60 % для дневного стационара и 65 % для круглосуточного стационара.

*Calculated as the product of standard financial costs per 1 case of hospitalization and adjustment coefficients: 60 % for day hospital and 65 % for all-day hospital.

Учитываемые затраты

Учет затрат осуществляли с позиции российской системы здравоохранения в 2021 г. и в расчете на 1 пациента. Все затраты дисконтировали по ставке 5 % годовых.

Расходы на основную лекарственную терапию. Режимы применения лекарственных препаратов при мГЧРПЖ соответствовали указанным выше в разделе «Математическая модель исследования». Длительность лекарственной терапии предполагалась равной выживаемости без прогрессирования при использовании соответствующего варианта сравнения. Режимы применения лекарственных препаратов для лечения мКРРПЖ, использованные в модели, соответствуют клиническим рекомендациям [4]: абиратерон 1000 мг/сут (в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки); доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 21 день; кабазитаксел 25 мг/м² 1 раз в 21 день; радий-223 1 раз в 4 нед в режиме 50 кБк/кг, но не более 6 инъекций.

Учет расходов на лекарственную терапию доцетакселом и кабазитакселом в условиях стационара осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного страхования на 2021 г. [16] и с учетом соответствующих финансовых нормативов затрат, предусмотренных Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) на 2021 г. [17] (табл. 1). При этом предполагалась равная вероятность госпитализации как в дневной, так и в круглосуточный стационар.

Цены прочих лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 2. Цены корректировали на налог на добавленную стоимость 10 %.

Таблица 2. Цены на лекарственные препараты
Table 2. Prices for medicines

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Энзалутамид Enzalutamide	155 740,00	40 мг № 112 40 mg No. 112
Гозерелин Goserelin	2916,10	3,6 мг № 1 3.6 mg No. 1
	11 219,52	10,8 мг № 1 10.8 mg No. 1
Трипторелин Triptorelin	4661,08	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1
	9468,38	11,25 мг № 1 11.25 mg No. 1
Лейпрорелин Leuprorelin	4512,49	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1
	6817,78	7,5 мг № 1 7.5 mg No. 1
	14 503,62	11,25 мг № 1 11.25 mg No. 1
	17 045,32	22,5 мг № 1 22.5 mg No. 1
Бусерелин Buserelin	26 102,19	45 мг № 1 45 mg No. 1
	3399,38	3,75 мг № 1 3.75 mg No. 1
Дегареликс Degarelix	7710,37	80 мг № 1 80 mg No. 1
	7018,28	120 мг № 1 120 mg No. 1

Окончание табл. 2
End of table 2

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Золедроновая кислота Zoledronic acid	5017,66	0,8 мг/мл, 5 мл № 1 0.8 mg/ml, 5 ml No. 1
Трамадол Tramadol	149,75	50 мг/мл, 2 мл № 10 50 mg/ml, 2 ml No. 10
Морфин Morphine	225,83	10 мг № 10 10 mg No. 10
Бикалутамид Bicalutamide	1330,19	50 мг № 28 50 mg No. 28
Флутамид Flutamide	316,00	250 мг № 20 250 mg No. 20
Абиратерон Abiraterone	179 700,00	250 мг № 120 250 mg No. 120
Преднизолон Prednisone	92,96	30 мг/мл № 10 30 mg/ml No. 10
Деносумаб Denosumab	17 800,00	120 мг № 1 250 mg No. 1
Радий-223 Radium-223	304 308,00	1100 кБк/мл, 6 мл № 1 1100 kBq/ml, 6 ml No. 1

Примечание. Для всех препаратов для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключались), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной в соответствующем столбце упаковке.

Note. To determine the price of the indicated package for each medication we calculated median State Register of Medicinal Remedies price per 1 mg of active substance for all relevant drug forms (duplicate and irrelevant entries were excluded from the analysis). It was then multiplied by the amount of active substance containing in the package indicated in the corresponding column.

Расходы на прочие лекарственные препараты. К прочим расходам на лекарственные препараты, учитываемым в модели, относятся затраты на лечение костных метастазов, купирование болевого синдрома, необходимые при терапии мКРРПЖ доцетакселом, кабазитакселом, радием-223 (кроме купирования болевого синдрома) и в состоянии «паллиатив».

Для терапии костных метастазов в 90 % случаев пациенты получают золедроновую кислоту в режиме 4 мг 1 раз в 3 нед, в 10 % случаев — деносумаб в режиме 120 мг 1 раз в 4 нед.

Для купирования болевого синдрома при терапии доцетакселом предполагается назначение препарата трамадол (в 100 % случаев) по 400 мг/сут, длительно; при лечении кабазитакселом — морфин (в 90 % случаев) или трамадол (в 10 % случаев), режим применения обоих лекарственных средств — по 400 мг/сут, длительно. В состоянии «паллиатив» купирование болевого синдрома осуществляется с помощью морфина (в 100 % случаев) по 400 мг/сут, длительно.

Цены данных лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в табл. 2.

Расходы на лечение наиболее распространенных нежелательных явлений (НЯ) III степени тяжести и выше. Затраты на лечение НЯ при терапии мГЧРПЖ и мКРРПЖ учитывали только для наиболее часто встречающихся НЯ III степени тяжести и выше, данные о частоте возникновения которых были получены из соответствующих РКИ [5, 7–15, 18]. Для пациентов, находящихся в состоянии «стабильная фаза», учитывали НЯ, вероятность возникновения которых хотя бы в одном варианте терапии мГЧРПЖ была не менее 5 % (нейтропения, фебрильная нейтропения, утомляемость, гипертензия). При лечении мКРРПЖ учитывали НЯ, вероятность возникновения которых была не менее 5 % для рассматриваемого варианта терапии в соответствующем РКИ (анемия, нейтропения, фебрильная нейтропения, утомляемость, боль в костях и др.).

Для определения стоимости коррекции НЯ использовали коэффициенты затратноности, соответствующие рассматриваемым НЯ, предусмотренные методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2021 г. [16]. Итоговую стоимость лечения 1 случая НЯ III–IV степеней тяжести рассчитывали как произведение соответствующей базовой ставки госпитализации на соответствующий рассматриваемому НЯ коэффициент затратноности. Далее рассчитанные стоимости госпитализации для каждого вида НЯ умножали на частоту возникновения данного НЯ для соответствующего варианта терапии. Полученная таким образом взвешенная стоимость лечения НЯ в расчете на 1 пациента была разделена на медиану длительности терапии. Расходы на лечение НЯ в пересчете на 1 мес терапии каждый цикл модели начислялись на всех пациентов, находящихся в соответствующем состоянии.

Расходы на амбулаторные посещения онколога в целях мониторинга лечения. Частота амбулаторных посещений врача больными мГЧРПЖ для мониторинга лечения, согласно клиническим рекомендациям [4], составляет 1 раз в 3–6 мес (в расчетах было использовано среднее значение — 1 раз в 4,5 мес). Частота амбулаторных посещений при использовании энзалутамида в 1-й и 2-й линиях терапии мКРРПЖ была принята равной 1 раз в 6 нед (0,71 раза в месяц) [19].

В соответствии с [20] для пациентов, получающих лечение абиратероном, частота амбулаторных посещений была принята равной 2,17 раза в месяц в течение первых 3 мес терапии, а начиная с 4-го месяца терапии — 1 раз в месяц. Для пациентов, принимающих доцетаксел и кабазитаксел, и в состоянии «паллиатив» частота амбулаторных посещений была принята равной 3 разам в месяц [21], для пациентов, получающих терапию радием-223, — 1 раз в месяц. Стоимость 1 амбулаторного посещения онколога в модели соответствует среднему финансовому нормативу затрат на 1 посещение с иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями за счет средств обязательного медицинского страхования, который предусмотрен ПГГ на 2021 г. — 309,5 руб. [17].

Расходы на паллиативную помощь. В модели был проведен учет расходов на оказание паллиативной помощи в стационарных условиях. Предполагалось, что такую помощь получают 10,4 % пациентов, попадающих в стадию «паллиатив» (отношение общего числа случаев оказания паллиативной помощи в стационарных условиях онкологическим больным в 2019 г. ($n = 30\,586$) [2] к смертности от онкологических заболеваний в 2019 г. ($n = 294\,400$) [1]). Расходы были рассчитаны как произведение средней длительности пребывания в стационаре при оказании такой помощи (12,5 дня [2]) на величину финансового норматива затрат на 1 койко-день госпитализации, предусмотренного ПГГ в 2021 г., — 2519,8 руб. [17].

Метод проведения анализа «затраты—эффективность»

В ходе проведения анализа «затраты—эффективность» для варианта терапии «энзалутамид» было рассчитано инкрементное соотношение «затраты/эффективность» по сравнению с вариантом «АДТ»:

$$ICER = \frac{ICost_{15}}{IEffect_{15}},$$

где $ICost_{15}$ — инкрементные прямые медицинские расходы, связанные с применением энзалутамида по сравнению с АДТ, в расчете на 1 пациента за 15 лет, $IEffect_{15}$ — показатель, отражающий инкрементную эффективность применения энзалутамида по сравнению с АДТ за период 15 лет (в настоящем исследовании — показатели инкрементного числа прожитых лет за период моделирования).

Для проверки устойчивости полученных результатов проведен однофакторный анализ чувствительности. Параметры, изменение которых оценивали в ходе анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний представлены далее в разделе «Обсуждение».

Поскольку добавление энзалутамида к стандартной АДТ может считаться новым подходом к лечению

мГЧРПЖ, полученное инкрементное соотношение «затраты/эффективность» для энзалутамида + АДТ против АДТ для лечения мГЧРПЖ было сопоставлено с референтным значением. В его качестве использовалось ICER, рассчитанное для случая применения энзалутамида в другой клинической ситуации: 1-й линии терапии мКРПЖ по сравнению с активным наблюдением.

Прямое сравнение энзалутамида и активного наблюдения для лечения мКРПЖ в 1-й линии было осуществлено в РКИ PREVAIL [6, 18], в котором продемонстрированы статистически значимые преимущества энзалутамида по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования: ОУ смерти 0,77 (95 % ДИ 0,67–0,88), ОУ прогрессирования 0,32 (95 % ДИ 0,28–0,36). Расчет инкрементных показателей «затраты/эффективность» для применения энзалутамида по сравнению с активным наблюдением проводили на основании аналогичных рассматриваемому для энзалутамида в случае терапии мГЧРПЖ клинических эффектов.

Метод моделирования, а также перечень учитываемых медицинских расходов в данной части исследования соответствовали предложенным ранее для случая применения энзалутамида для лечения мГЧРПЖ. Основным отличием модели является использование в этой части исследования данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов при применении вариантов сравнения из РКИ PREVAIL [6, 18]. Структура модели для мКРПЖ для группы энзалутамида аналогична соответствующей ветке на рис. 2, для группы активного наблюдения представлена на рис. 3.

В состоянии «стабильная фаза» предполагается применение энзалутамида в режиме 160 мг 1 раз в день (в варианте сравнения 1) или отсутствие активной противоопухолевой терапии (в варианте сравнения 2).

Анализ влияния на бюджет и оценка потенциального вклада от применения энзалутамида для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в снижение онкологической смертности

Анализ влияния на бюджет Федерального проекта (ФП) «Борьба с онкологическими заболеваниями» [22] и оценка вклада применения энзалутамида в снижение смертности от ЗНО были проведены на горизонте 2021–2024 гг. с позиции российской системы здравоохранения. Для оценки расходов на обеспечение пациентов в рассматриваемой клинической ситуации величина затрат на 1 больного, определенная ранее, была умножена на размер популяции, приступающей к терапии в 2021–2024 гг.

В научной литературе синонимом термина «гормоночувствительный» является «кастрационно-чувствительный» [23]. По данным литературы, резистентность

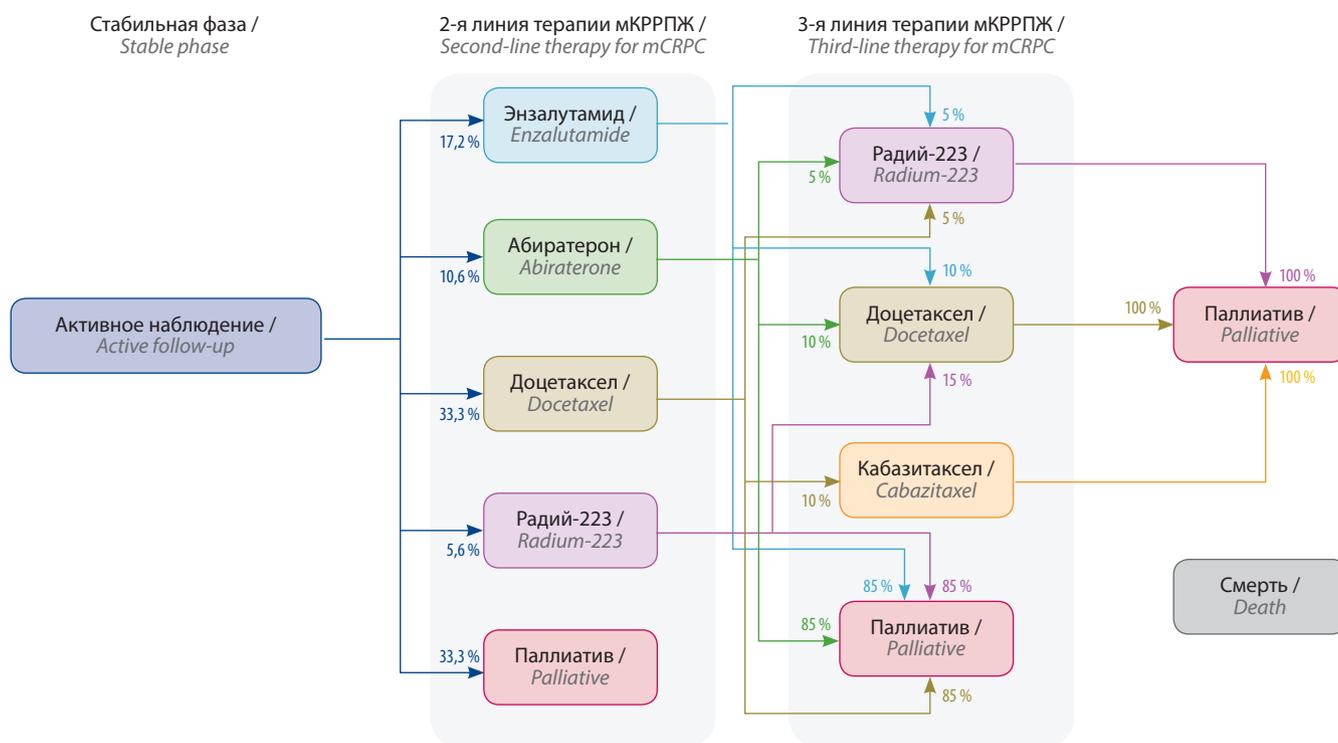


Рис. 3. Структура модели (пациенты группы активного наблюдения) (составлена авторами)
 Fig. 3. Model structure (patients from the group of active follow-up) (prepared by authors)

к кастрации развивается на протяжении 5 лет с момента постановки диагноза [24]. Соответственно, пациенты с впервые выявленным РПЖ IV стадии могут быть отнесены к подгруппе мГЧРПЖ. Популяция пациентов, которая ежегодно сможет приступать к терапии энзалутамидом в 2021–2024 гг., была принята равной таковой, рассчитанной для 2019 г. [2]: 44 653 случая выявления ЗНО предстательной железы × 96,2 % (доля морфологически подтвержденных диагнозов) × 18,7 % (доля случаев выявления РПЖ на IV стадии) = 8033 пациента. Согласно экспертной оценке к 2024 г. доля больных, получающих антиандрогены 2-го поколения, может возрасти до 30 %. Поэтому в рамках настоящего исследования популяция больных мГЧРПЖ, которые могут получать терапию энзалутамидом, была принята равной $8033 \times 30 \% = 2410$ человек.

Прогноз числа смертей и оценки влияния на смертность населения от ЗНО при применении энзалутамида + АДТ у больных мГЧРПЖ был основан на данных по общей выживаемости пациентов в каждом из вариантов анализа из РКИ ENZAMET [5]. Предполагалось, что терапия комбинацией энзалутамид + АДТ позволяет снизить смертность пациентов в рассматриваемой клинической ситуации на разницу между значением общей выживаемости для групп энзалутамида + АДТ и АДТ.

В соответствии с Постановлением Правительства России от 31.03.2021 № 512 [25] к 2024 г. целевым

значением является 195,1 случая на 100 тыс. населения. Расчет абсолютного количества смертей от ЗНО, которые необходимо предотвратить в каждом году для выполнения целевого показателя, проводился на основании среднего сценария демографического прогноза Федеральной службы государственной статистики [26]. Отношение количества предотвращенных смертей в результате применения комбинации энзалутамид + АДТ в году t к количеству случаев смерти, на которые необходимо снизить смертность от ЗНО для достижения целевого показателя в году t по сравнению с 2020 г., было принято за вклад комбинации энзалутамид + АДТ в достижение целевого показателя (в %). Более подробно методика данной части исследования изложена авторами ранее [27].

Для проверки устойчивости полученных результатов выполнен однофакторный анализ чувствительности. Параметры, для которых проводилась оценка, а также диапазон их колебаний представлены далее в разделе «Обсуждение».

Результаты

Клинико-экономическое исследование

Согласно полученным результатам терапия энзалутамидом по сравнению с применением АДТ позволяет добиться большего количества прожитых лет и прожитых лет без прогрессирования за период моделирования:

Таблица 3. Результаты оценки прямых медицинских расходов на 1 пациента за 15 лет с учетом дисконтирования (расчеты авторов), руб.
Table 3. Results of assessing 15-year discounted direct medical costs per 1 patient (authors' calculations), rubles

Расход Cost	Вариант 1 (энзалутамид) Option 1 (enzalutamide)	Вариант 2 (андрогендепривационная терапия) Option 2 (androgen deprivation therapy)	Разница (вариант 1 – вариант 2) Difference (option 1 – option 2)
Стабильная фаза Stable phase	9 903 043,4	208 519,7	9 694 523,7
Основная лекарственная терапия Main therapy	9 884 878,4	197 702,7	9 687 175,7
Амбулаторные посещения Outpatient visits	3523,1	2014,6	1508,5
Нежелательные явления Adverse events	14 641,9	8802,4	5839,5
1-я линия терапии мКРРПЖ First-line therapy for mCRPC	211 404,6	1 571 462,8	–1 360 058,2
Основная лекарственная терапия Main therapy	180 837,8	1 548 838,3	–1 368 000,5
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	20 376,4	13 523,5	6852,9
Купирование болевого синдрома Pain relief	4380,8	2907,5	1473,3
Амбулаторные посещения Outpatient visits	2501,7	3291,8	–790,2
Нежелательные явления Adverse events	3308,0	2901,8	406,2
2-я линия терапии мКРРПЖ Second-line therapy for mCRPC	397 319,5	247 755,8	149 563,7
Основная лекарственная терапия Main therapy	351 818,8	233 964,1	117 854,7
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	12 765,1	6925,5	5839,7
Купирование болевого синдрома Pain relief	21 982,0	3854,8	18 127,2
Амбулаторные посещения Outpatient visits	1015,6	900,4	115,2
Нежелательные явления Adverse events	9 737,9	2 111,0	7 626,9
3-я линия терапии мКРРПЖ Third-line therapy for mCRPC	43 294,5	33 026,0	10 268,6
Основная лекарственная терапия Main therapy	38 731,8	29 434,5	9297,4
Терапия метастазов в костях Therapy of bone metastases	1304,8	1052,1	252,7
Купирование болевого синдрома Pain relief	2573,6	1998,2	575,4
Амбулаторные посещения Outpatient visits	65,3	87,4	–22,1
Нежелательные явления Adverse events	619,0	453,8	165,2
Паллиативное лечение Palliative care	638 740,3	535 907,4	29 601,6
Всего Total	11 193 802,3	2 596 671,7	8 597 130,6

Примечание. мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
Note. mCRPR – metastatic castration-resistant prostate cancer.

Таблица 4. Результаты анализа «затраты–эффективность» применения энзалутамида для терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы по сравнению с андрогендепривационной терапией по критерию эффективности «число лет жизни за период моделирования» (расчеты авторов)

Table 4. Results of cost–effectiveness analysis of enzalutamide for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer compared to androgen deprivation therapy; cost–effectiveness is evaluated by the number of years of life during the modeling period (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андрогендепривационная терапия Androgen deprivation therapy
Дисконтированные затраты, руб/чел. Discounted costs, rubles/person	11 193 802,3	2 596 671,7
Число прожитых лет Number of years lived	7,59	5,12
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни Cost/effectiveness ratio, rubles/life-year gained	1 474 437,3	506 710,4
Инкрементные затраты, руб/чел. Incremental costs, rubles/person	8 597 130,6	
Инкрементная продолжительность жизни, лет Incremental life expectancy, years	2,47	
Инкрементное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни Incremental cost/effectiveness ratio, rubles/life-year gained	3 484 362	

7,59 года против 5,12 года и 5,13 года против 2,71 года соответственно.

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента представлены в табл. 3.

В варианте «энзалутамид» расходы составляют 11 193 802 руб. на 1 пациента за 15 лет, что на 8 597 131 руб. выше, чем в варианте «АДТ».

Результаты анализа «затраты–эффективность» для энзалутамида + АДТ по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности «число лет жизни за период моделирования» представлены в табл. 4.

Стоимость дополнительного года жизни при использовании энзалутамида по сравнению с АДТ составляет 3 484 362 руб/год.

При использовании энзалутамида у больных мКРРПЖ в 1-й линии терапии среднее число лет жизни за период моделирования составило 3,79 года при затратах 6 065 010 руб. на 1 пациента (3,03 года и 1 888 951 руб. в варианте активного наблюдения соответственно). В итоге инкрементное соотношение «затраты/эффективность» составило 5 899 418 руб/дополнительный год сохраненной жизни (табл. 5).

Таблица 5. Результаты анализа «затраты–эффективность» энзалутамида для терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в 1-й линии по сравнению с активным наблюдением по критерию эффективности «число лет жизни за период моделирования» (расчеты авторов)

Table 5. Results of cost–effectiveness analysis of first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer compared to active follow-up; cost–effectiveness is evaluated by the number of years of life during the modeling period (authors’ calculations)

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андрогендепривационная терапия Androgen deprivation therapy
Дисконтированные затраты, руб/чел. Discounted costs, rubles/person	6 065 010	1 888 951
Число прожитых лет Number of years lived	3,79	3,08
Соотношение «затраты/эффективность», руб/год сохраненной жизни Cost/effectiveness ratio, rubles/year of preserved life	1 599 810	612 659

Показатель Parameter	Энзалутамид Enzalutamide	Андрогендепривационная терапия Androgen deprivation therapy
Инкрементные затраты, руб/чел. Incremental costs, rubles/person	4 176 058	
Инкрементная продолжительность жизни, лет Incremental life expectancy, years	0,71	
Инкрементное соотношение «затраты/эффективность», руб/дополнительный год сохраненной жизни Incremental cost/effectiveness ratio, rubles/life-year gained	5 899 418	

Таким образом, стоимость дополнительного года сохраненной жизни при использовании энзалутамида + АДТ для лечения мГЧРПЖ по сравнению с АДТ оказалась на 40,9 % ниже, чем в случае использования энзалутамида в 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с активным наблюдением.

Анализ влияния на бюджет и оценка потенциального вклада от применения энзалутамида для лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы в снижение онкологической смертности

Если на протяжении 2021–2024 гг. к лечению с использованием вариантов сравнения будут приступать по 2410 человек, в сумме за период терапия энзалутамидом потребует около 48,9 млрд руб. против 8,5 млрд руб. при использовании АДТ в монорежиме (табл. 6).

За весь период терапия энзалутамидом обойдется на 40 337,45 млн руб. дороже по сравнению с использованием АДТ в монорежиме, что соответствует 7,2 % средств ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Результаты моделирования в части исходов терапии по критерию общей выживаемости по сценариям анализа представлены в табл. 7. Если каждый год к терапии будут приступать по 2410 человек, число доживших до конца периода моделирования в сценарии «энзалутамид» составит 5746 человек, а в сценарии «АДТ» – 5185 человек, т.е. использование энзалутамида + АДТ позволит предотвратить 561 смерть.

Вклад терапии комбинацией энзалутамид + АДТ в достижение цели ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от ЗНО представлен в табл. 8: по состоянию на 2024 г. показатель оценивается в 2,41 %.

Таблица 6. Оценка общих затрат на терапию пациентов в вариантах сравнения, а также увеличение расходов как процент средств Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (расчеты авторов на основании данных [22])

Table 6. Assessment of total treatment costs in different options and increased costs as a percentage of funds from the Federal Project “Cancer control” (calculated by authors using the data from [22])

Год Year	Андрогендепривационная терапия, млн руб. Androgen deprivation therapy, million rubles	Энзалутамид + андрогендепривационная терапия, млн руб. Enzalutamide + androgen deprivation therapy, million rubles	Разница, млн руб. Difference, million rubles	Разница в расходах как процент средств Федерального проекта, % Difference in costs as a percentage of funds from the Federal Project, %
2021	476,95	5440,11	4963,16	3,5
2022	1469,05	10 385,51	8916,47	6,4
2023	2695,12	14 699,02	12 003,90	8,6
2024	3904,48	18 358,40	14 453,92	10,3
Всего Total	8545,60	48 883,05	40 337,45	7,2

Таблица 7. Исходы терапии (накопительным итогом) на горизонте 2021–2024 гг. (расчеты авторов)

Table 7. Treatment outcomes (cumulative total) in 2021–2024 (authors' calculations)

Показатель Parameter	2021	2022	2023	2024
Число пациентов, доживших до конца года, при использовании энзалутамида + андрогендепривационной терапии Number of patients who survived till the end of the year on enzalutamide + androgen deprivation therapy	2324	4465	6382	5746
Число пациентов, доживших до конца года, при использовании андрогендепривационной терапии Number of patients who survived till the end of the year on androgen deprivation therapy	2291	4335	6069	5185
Возможное количество предотвращенных смертей (накопленным итогом) Estimated number of deaths prevented (cumulative total)	33	130	313	561
Возможное количество предотвращенных смертей (за год) Estimated number of deaths prevented (per year)	33	97	183	248

Таблица 8. Вклад терапии комбинацией энзалутамид + андрогендепривационная терапия в достижение цели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от злокачественных новообразований (расчеты авторов)

Table 8. Contribution of combination of enzalutamide + androgen-deprivation therapy to achieving the goal of the Federal Project “Cancer control” estimated by cancer mortality (authors' calculations)

Показатель Parameter	2021	2022	2023	2024
Количество смертей, которые нужно предотвратить, по сравнению с 2020 г. Number of deaths to be prevented compared to 2020	2703	4912	7796	10 282
Возможное количество предотвращенных смертей Estimated number of deaths prevented	33	97	183	248
Процент достижения целевого показателя Percentage of achieving the target parameter	1,22	1,97	2,3	2,41

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты являются в высокой степени устойчивыми к колебанию основных параметров модели. На рис. 4 представлены результаты анализа чувствительности инкрементного соотношения «затраты/эффективность». Наибольшая вариативность наблюдается при изменении параметров эффективности АДТ и энзалутамида по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также при изменении цены энзалутамида.

На рис. 5 и 6 представлен анализ чувствительности результатов оценки вклада использования энзалутамида для лечения мГЧРПЖ в достижение цели ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями» по критерию смертности от ЗНО по состоянию на 2024 г., а также изменения процентов расходов ФП при применении энзалутамида в рассматриваемой клинической ситуации по состоянию на 2024 г.

Относительно влияния на вклад в показатели смертности наиболее значимыми параметрами моделирования являются эффективность АДТ и энзалутамида по критерию общей выживаемости, а также доля пациентов, не переводимых с АДТ на энзалутамид. В части оценки влияния применения энзалутамида на расходы ФП наибольшее влияние оказывают численность пациентов, стоимость энзалутамида, а также доля пациентов, не переводимых с АДТ на энзалутамид.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ограничения предложенного нами подхода. Во-первых, для моделирования подходов к лечению мГЧРПЖ использовались данные зарубежного РКИ ENZAMET [5]. Несмотря на высокий уровень доказательности данных, они могут отличаться от реальной практики терапии в российской действительности, что в итоге может оказать влияние на затраты.

Во-вторых, при отсутствии данных о частоте назначения разных вариантов АДТ мы приняли предположение

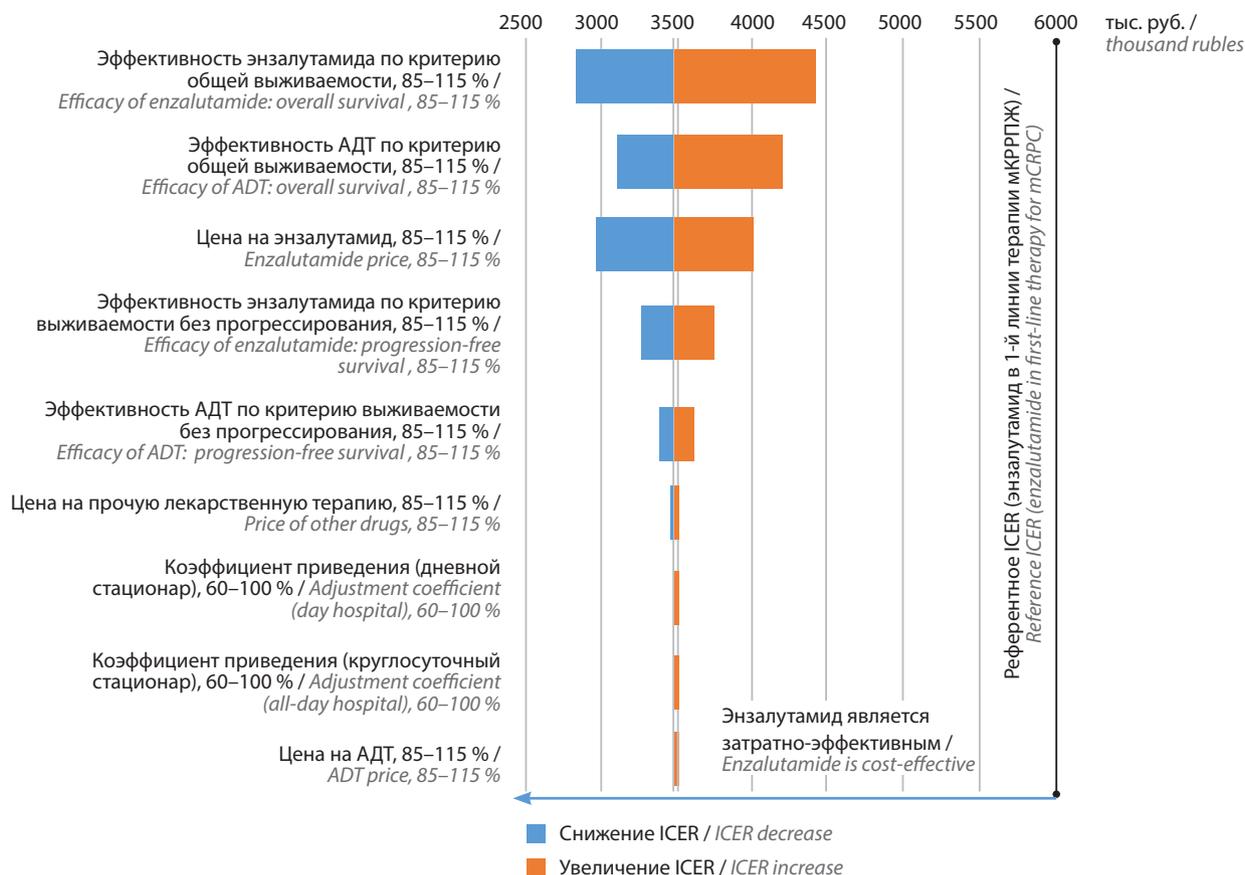


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности значения инкрементного соотношения «затраты/эффективность» (ICER) для энзалутамида по сравнению с АДТ с использованием критерия эффективности «дополнительный год сохраненной жизни» (расчеты авторов). Здесь и на рис. 5, 6: АДТ – андрогендепривационная терапия; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
Fig. 4. Results of sensitivity analysis of incremental cost/efficiency ratio (ICER) for enzalutamide compared to ADT using the efficiency criterion of “life-year gained” (authors’ calculations). Here and in Fig. 5, 6: ADT – androgen deprivation therapy; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer

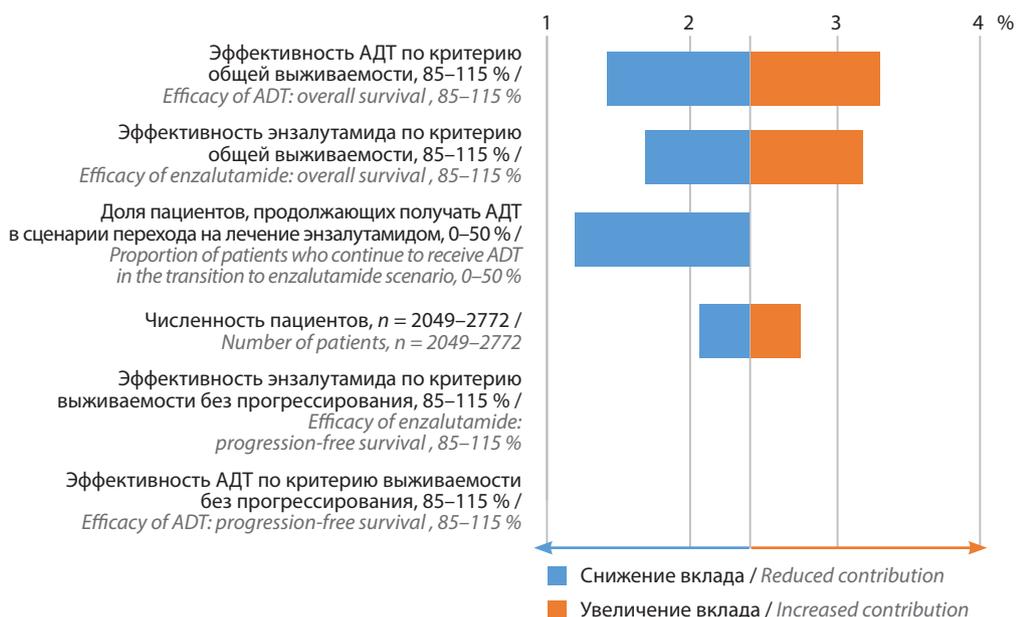


Рис. 5. Результаты анализа чувствительности вклада терапии энзалутамидом в достижение показателя смертности от злокачественных новообразований, определенного в Федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями» к 2024 г. (расчеты авторов)
Fig. 5. Results of sensitivity analysis of contribution of enzalutamide therapy to achieving the targeted cancer mortality in the Federal Project “Cancer control” by 2024 (authors’ calculations)

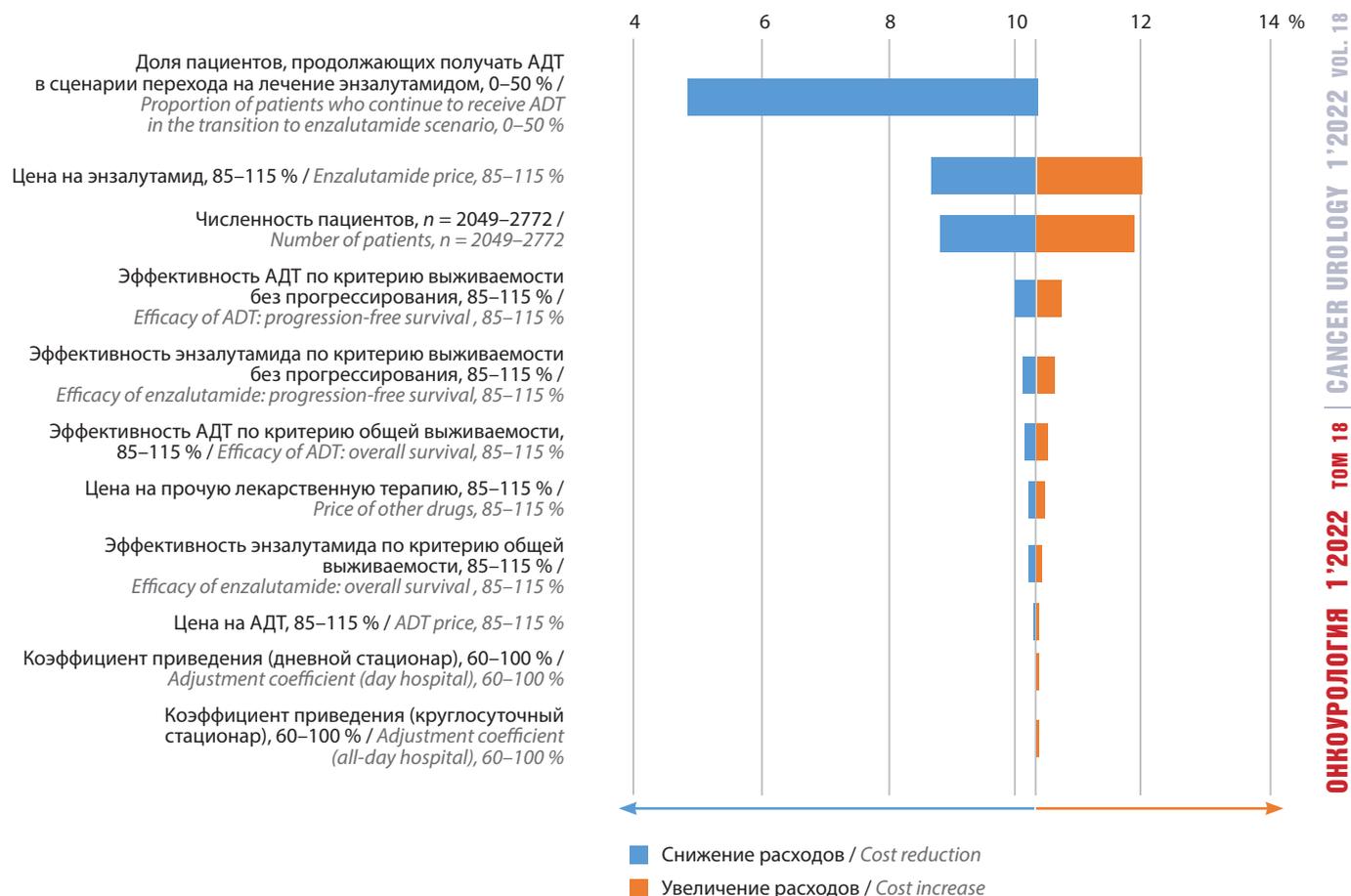


Рис. 6. Результаты анализа чувствительности и отношения расходов на терапию энзалутамидом к финансовому обеспечению реализации Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2024 г. (расчеты авторов)
Fig. 6. Results of sensitivity analysis and cost ratio for enzalutamide therapy and funding used for the implementation of the Federal Project “Cancer control” by 2024 (authors’ calculations)

о равновероятном распределении пациентов между ними. В реальности это может оказаться некорректным, однако, как показал проведенный анализ чувствительности, стоимость АДТ практически не влияет на итоговый результат расчетов.

В-третьих, эффективность терапии и расходы на ведение больных мГЧРПЖ в существенной степени зависят от тактики лечения после прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании мы учли большинство доступных опций терапии больных мКРРПЖ, однако истинная частота их использования в реальной российской практике неизвестна.

Заключение

- Согласно результатам математического моделирования среднее время предстоящей жизни за период 15 лет при использовании энзалутамида + АДТ у больных мГЧРПЖ составило 7,59 года против 5,12 года в случае применения стандартных схем АДТ.
- Средние расходы при терапии энзалутамидом + АДТ составляют 11 193 802 руб. на 1 больного мГЧРПЖ

за 15 лет, что на 8 597 131 руб. выше, чем при применении АДТ.

- Стоимость дополнительного года жизни при использовании энзалутамида для лечения мГЧРПЖ по сравнению с АДТ составляет 3 484 362 руб., что на 40,9 % меньше, чем при применении энзалутамида для 1-й линии терапии мКРРПЖ по сравнению с активным наблюдением (5 899 418 руб.).
- К терапии комбинацией энзалутамид + АДТ могут приступать по 2410 пациентов ежегодно. В случае, если все указанные пациенты приступят к терапии энзалутамидом, количество предотвращенных смертей в 2021–2024 гг. оценивается в 561 случай. При этом вклад в достижение показателя смертности от ЗНО составит 1,22–2,41 % в год.
- В случае, если все указанные пациенты каждый год будут приступать к терапии энзалутамидом, в сумме за 4 года дополнительные затраты бюджетной системы России составят 40,4 млрд руб., т. е. 7,2 % финансового обеспечения ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Кстанди. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=\(дата обращения 14.02.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=(дата обращения 14.02.2020)). [Instructions for Xtandi medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=\(accessed 02.14.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad4df474-6f20-4a18-8da9-cf01572a3b4b&t=(accessed 02.14.2020)). (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2020. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/12> (дата обращения 15.12.2021). [Clinical guideline. Prostate cancer. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/12> (Accessed on 15.12.2021). (In Russ.)].
5. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835.
6. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71(2):151–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.
7. De Bono J.S., Chowdhury S., Feyerabend S. et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2018;74(1):37–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.035.
8. 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.
9. Rathkopf D.E., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014;66(5):815–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
10. Attard G., Borre M., Gurney H. et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol* 2018;36(25):26–39. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
11. 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.
12. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720.
13. Hoskin P., Sartor O., O’Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
14. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
15. De Wit R., de Bono J., Sternberg C.N. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1911206.
16. Письмо Минздрава России № 11-7/И/2-20691, ФФОМС № 00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter from the Ministry of Health of Russia No. 11-7/И/2-20691, ФФОМС No. 00-10-26-2-04/11-51 from 30.12.2020 “On guidelines on the ways of payment for medical care using compulsory health insurance.” (In Russ.)].
17. Постановление Правительства России от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation from 28.12.2020 No. 2299 “On the Program of state guarantees of free medical care for citizens in 2021 and the planned period of 2022 and 2023”. (In Russ.)].
18. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
19. Мазин П.В., Мазина Н.К. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы, прогрессирующего на фоне применения доцетаксела. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2017;10(3):12–21. [Mazin P.V., Mazina N.K. Comparative pharmacoeconomic analysis of using enzalutamide, abiraterone and cabazitaxel in postdocetaxel castration-resistant prostate cancer patients. *Farmaekonomika. Sovremennaya farmaekonomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2017;10(3):12–21. (In Russ.)].
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Зитига. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t=\(дата обращения 15.04.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t=(дата обращения 15.04.2020)). [Instructions for Zytiga medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t=\(accessed 04.15.2020\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a38f7854-7b62-466d-86ba-b8276d439dce&t=(accessed 04.15.2020)). (In Russ.)].
21. Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование препарата энзалутамид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию. *Онкоурология* 2017;13(3):76–86. [Avxentyev N.A., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Pharmacoeconomic analysis of enzalutamide and abiraterone for treatment. *Onkourologiya = Cancer*

- Urology 2017;13(3):76–86. (In Russ.)). DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-76-86.
22. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164 (дата обращения 27.12.2020). [Passport of the Federal Project “Cancer control”. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164 (Accessed on 27.12.2020). (In Russ.)].
23. Hall M.E., Huelster H.L., Luckenbaugh A.N. et al. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape. *Onco Targets Ther* 2020;13:3571–81. DOI: 10.2147/OTT.S228355.
24. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant pro-state cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
25. Постановление Правительства России от 31.03.2021 № 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 512 dated 31.03.2021 “Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.)].
26. Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2035 года. Доступно по: <https://gks.ru/folder/12781> (дата обращения 03.06.2020). [Federal State Statistics Service. Demographic prognosis up to 2035. Available at: <https://gks.ru/folder/12781> (Accessed on 03.06.2020). (In Russ.)].
27. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии* 2021;67(6):768–76. [Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2021;67(6):768–76. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Е.В. Деркач / E.V. Derkach: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Астеллас Фарма Продакшен».

Financing. The study was performed with the financial support of Astellas Pharma Production LLC.

Статья поступила: 18.02.2022. Принята к публикации: 14.03.2022.

Article submitted: 18.02.2022. Accepted for publication: 14.03.2022.

Лейомиосаркома мочевого пузыря, исходящая из мышечных элементов слизистой оболочки мочевого пузыря (клинический случай)

И.А. Рева¹, К.М. Нюшко^{1,2}, Е.Н. Плеханова¹, В.Д. Саникович^{1,3}, А.С. Чернушенко¹, Н.Д. Ахвледiani⁴, Д.Ю. Пушкар⁴

¹Клинический медицинский центр ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 111398 Москва, ул. Кусковская, 1А;

²Московский 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;

³кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

⁴кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 125206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Игорь Анатольевич Рева rewa-igor@rambler.ru

Лейомиосаркома мочевого пузыря является крайне редкой и очень агрессивной злокачественной опухолью. На сегодняшний день в мировой литературе насчитывается немногим более 200 описанных случаев лейомиосаркомы мочевого пузыря. Во всех описанных случаях новообразование происходило из собственно мышечного слоя мочевого пузыря. В настоящей работе мы представляем уникальное клиническое наблюдение – лейомиосаркому мочевого пузыря, исходящую из мышечных элементов слизистой оболочки мочевого пузыря.

Ключевые слова: лейомиосаркома, мочевого пузыря, органосохраняющее лечение, трансуретральная резекция, активное наблюдение

Для цитирования: Рева И.А., Нюшко К.М., Плеханова Е.Н. и др. Лейомиосаркома мочевого пузыря, исходящая из мышечных элементов слизистой оболочки мочевого пузыря (клинический случай). Онкоурология 2022;18(1):106–111. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-106-111.

Bladder leiomyosarcoma originating from the muscular elements of the bladder mucosa (clinical case)

I.A. Reva¹, K.M. Nyushko^{1,2}, E.N. Plekhanova¹, V.D. Sanikovich^{1,3}, A.S. Chernushenko¹, N.D. Akhvlediani⁴, D.Yu. Pushkar⁴

¹Clinical Medical Center, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 1A Kuskovskaya St., Moscow 111398, Russia;

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

³Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

⁴Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 21 Vucheticha St., Moscow 125206, Russia

Contacts: Igor Anatolevich Reva rewa-igor@rambler.ru

Leiomyosarcoma of the bladder is an extremely aggressive malignant tumor. Today in the world literature there are a little more than 200 described cases of bladder leiomyosarcoma. In all the cases described, the neoplasm originated from the proper muscle layer of the bladder. In this work, we present a unique clinical case – bladder leiomyosarcoma originating from the muscular elements of the bladder mucosa.

Key words: leiomyosarcoma, bladder, organ-preserving treatment, transurethral resection, active surveillance

For citation: Reva I.A., Nyushko K.M., Plekhanova E.N. et al. Bladder leiomyosarcoma originating from the muscular elements of the bladder mucosa (clinical case). Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):106–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-106-111.

Введение

Лейомиосаркома (ЛМС) является одной из наиболее редких злокачественных опухолей мочевого пузыря, встречается менее чем в 0,1 % случаев. ЛМС не имеет специфических клинических признаков, наиболее частые симптомы — макрогематурия, поллакиурия и дизурия. В половине случаев опухолевый процесс диагностируется на III–IV стадиях и требует агрессивного органосохраняющего хирургического лечения в комбинации с неoadьювантной или адьювантной противоопухолевой терапией. Однако даже мультимодальная терапия обеспечивает 5-летнюю выживаемость в пределах 47–62 %. Наиболее важным прогностическим фактором считается гистологическая характеристика опухоли.

На сегодняшний день имеются обнадеживающие данные о высокой эффективности органосохраняющего лечения при высокодифференцированной опухоли. С этой целью выполняется как открытая, так и трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Представляем пример успешного эндоскопического удаления ЛМС мочевого пузыря, исходящей из мышечных элементов слизистой оболочки мочевого пузыря. Необходимо отметить, что происхождение ЛМС из слизистой оболочки мочевого пузыря ранее не было описано, настоящее наблюдение является первым и единственным в мировой литературе.

Клинический случай

Пациент Б., 50 лет, обратился в Клинический медицинский центр МГМСУ им. А.И. Евдокимова в январе 2020 г. с жалобами на рези при мочеиспускании, дискомфорт за лонем, учащенные позывы к мочеиспусканию, прерывистое мочеиспускание. Указанные жалобы пациент отмечал с ноября 2019 г. Также был зафиксирован однократный эпизод макрогематурии, купировавшийся самостоятельно. По данным ультразвукового исследования 11.01.2020 было выявлено незначительное расширение лоханки правой почки, расширение правого мочеточника до 0,8 см. В просвете мочевого пузыря (в проекции устья левого мочеточника) округлое гипозоногенное образование размером 3 × 3 см, при цветном доплеровском картировании — с единичными локусами кровотока. С учетом характера жалоб и анамнеза, эхографической картины выявленное новообразование в мочевом пузыре было расценено как уретероцеле слева.

В целях улучшения качества жизни 04.02.2020 пациенту была выполнена цистоскопия под наркозом, планировалось проведение трансуретральной резекции мочевого пузыря. Однако интраоперационно выявлена следующая цистоскопическая картина: слизистая оболочка мочевого пузыря гиперемирована, отмечается наличие множества инъецированных сосудов слизистой оболочки, устья мочеточников расположены типично, не изменены. По левой боковой стенке, на 5 мм выше устья левого мочеточника визуализируется округлое солидное образование,

покрытое фибрином на тонком основании (не более 2 мм в диаметре), размером до 3 см. При осмотре мочевого пузыря образование самостоятельно отделилось от слизистой оболочки пузыря. Выявленное образование было расценено как организовавшийся сгусток крови (с учетом анамнестических данных об эпизоде макрогематурии). Была выполнена трансуретральная биполярная фрагментация образования. При этом отмечено, что образование состоит из плотной желтоватой ткани, макроскопически полностью лишенной сосудов. Вновь полученные данные навели на мысль о доброкачественном характере образования (фиброма? лейомиома?). Фрагменты образования полностью удалены из мочевого пузыря. При повторном осмотре мочевого пузыря новообразований в просвете не выявлено. С учетом отсутствия визуальных данных о распространении образования в толщу стенки мочевого пузыря было принято решение не выполнять трансуретральную резекцию мочевого пузыря, а дождаться результатов гистологического заключения и на их основании определить дальнейшую лечебную тактику. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара на 1-е сутки после операции.

Патогистологическое заключение (06.02.2020): удаленная опухоль практически полностью представлена фрагментами злокачественной высококлеточной опухолевой ткани, состоящей на большем протяжении из полиморфных веретенообразных клеток с вытянутыми ядрами, высоким митотическим индексом (5–10 патологических митозов на каждое поле зрения при ×400), формирующих множественные переплетающиеся пучки, муаровые структуры, с фокусами резко выраженной клеточной атипизации с наличием гигантских многоядерных форм опухолевых клеток. В некоторых фрагментах опухоль покрыта уротелием с признаками реактивной атипизации, с включением единичных желез Брунна в толще опухолевой ткани. На большем протяжении узел изъязвлен, с участками некроза, занимающими 17–20 % площади изучаемого материала. В субэпителиальных участках опухолевые клетки в некоторых полях зрения имеют полигональную и округлую форму с обширной эозинофильной цитоплазмой, напоминающую рабдомиобласты. Встречаются фокусы клеток с вакуолизированной цитоплазмой, напоминающие перстневидные клетки. Сосудистый компонент преимущественно представлен капиллярами. Лимфоваскулярная инвазия достоверно не определяется (рис. 1–4).

Полученная картина требовала проведения дифференциальной диагностики между ЛМС G₃ (7 баллов по системе FNCLCC) и саркоматоидной карциномой мочевого пузыря G₃. Результат иммуногистохимического исследования (17.02.2020): морфологическая картина и иммунофенотип более всего соответствуют ЛМС, степень злокачественности G₂ (1 + 3 + 1 = 5 баллов по системе FNCLCC) (рис. 5).

С учетом крайне агрессивного характера опухоли пациенту было назначено комплексное обследование.

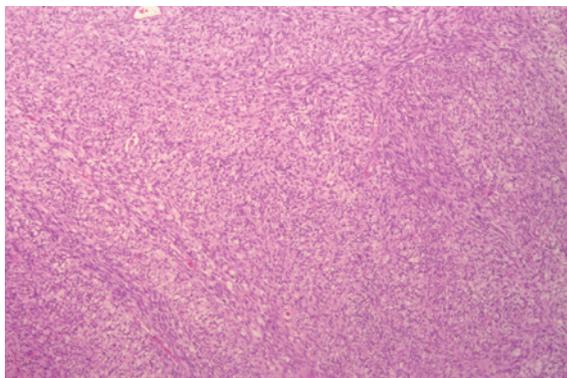


Рис. 1. Лейомиосаркома мочевого пузыря. Полиморфные, гиперхромные веретенообразные опухолевые клетки, складывающиеся в нечетко контурированные пучки, муаровые структуры (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$)

Fig. 1. Leiomyosarcoma of the bladder. Polymorphic, hyperchromic spindle-shaped tumor cells, folding into indistinctly contoured bundles, moiré structures (staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$)

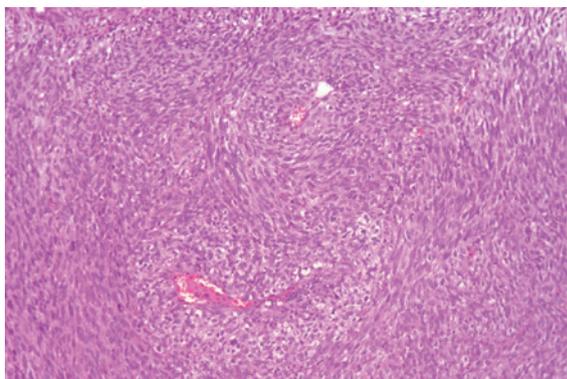


Рис. 2. Лейомиосаркома мочевого пузыря. Образование периваскулярных муфт опухолевыми клетками с частично оптически пустой цитоплазмой (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 2. Leiomyosarcoma of the bladder. Formation of perivascular couplings by tumor cells, with partially optically empty cytoplasm (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

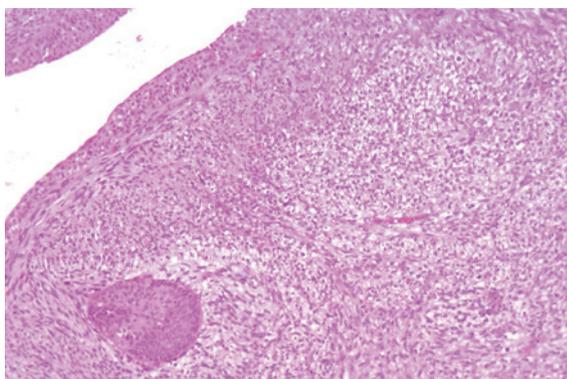


Рис. 3. Лейомиосаркома мочевого пузыря. Субэпителиальное расположение опухоли. На поверхности опухолевого узла уротелий сохранен, визуализируется единичная железа Брунна среди опухолевых клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 3. Leiomyosarcoma of the bladder. Subepithelial location of the tumor. On the surface of the tumor node, the urothelium is preserved, a single Brunner's gland is visualized among the tumor cells (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

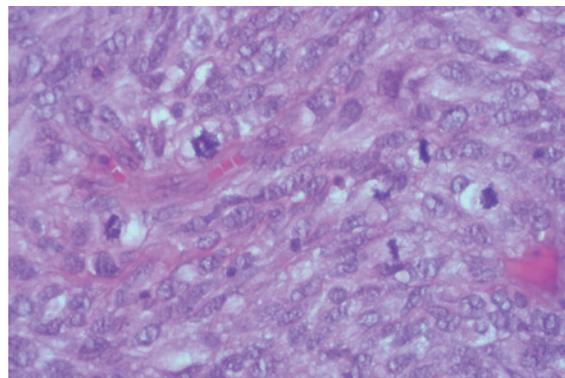


Рис. 4. Лейомиосаркома мочевого пузыря. Высокая митотическая активность опухолевых клеток. В поле зрения определяется 6 фигур патологических митозов при $\times 400$

Fig. 4. Leiomyosarcoma of the bladder. High mitotic activity of tumor cells. In the field of view, 6 figures of pathological mitoses are determined at $\times 400$

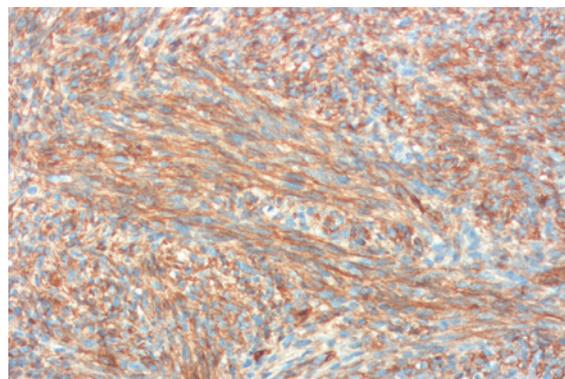


Рис. 5. Лейомиосаркома мочевого пузыря. Выраженная диффузная экспрессия кальдесмона в опухолевых клетках ($\times 200$)

Fig. 5. Leiomyosarcoma of the bladder. Pronounced diffuse expression of caldesmon in tumor cells ($\times 200$)

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с динамическим контрастным усилением (19.02.2020): по задней левой стенке мочевого пузыря на уровне устья левого мочеточника определяется объемное образование на широком основании общей протяженностью 28 мм, толщиной 7 мм, изоинтенсивного магнитно-резонансного (МР) сигнала на T2- и T1-взвешенных изображениях, с повышением МР-сигнала на серии программ диффузионно-взвешенных изображений, понижением на картах измеряемого коэффициента диффузии (рестрикция диффузии). Достоверно МР-сигнал от детрузора не изменен. При внутривенном контрастировании отмечается раннее усиление МР-сигнала от выявленного образования с признаками прорастания в стенку мочевого пузыря не более 50%. Окружающая клетчатка не изменена. Лимфатические узлы на уровне исследования не увеличены.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости

с внутривенным контрастированием (20.02.2020) и остеосцинтиграфии (26.02.2020) признаков вторичного опухолевого поражения не обнаружено.

Пациент был консультирован онкологом Клинического медицинского центра МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а также онкологом МНИОИ им. П.А. Герцена. Для оценки наличия остаточной опухоли и определения дальнейшей лечебной тактики было рекомендовано выполнение трансуретральной резекции мочевого пузыря *second look*, что и было проведено 12.03.2020.

Интраоперационно: по левой боковой стенке мочевого пузыря, выше устья левого мочеточника, в зоне, где располагалась ножка удаленной опухоли, отмечается рубец с наложениями фибрина. Новообразований в просвете мочевого пузыря не выявлено. Выполнена трансуретральная биполярная электрорезекция зоны рубца и окружающей стенки мочевого пузыря до глубокого мышечного слоя, местами до паравезикальной клетчатки. Интрамуральный отдел левого мочеточника при этом не задет.

Патогистологическое заключение (18.03.2020): в пределах присланного материала — язвенный цистит с очагами реактивной атипии в уротелии. Опухолевого роста не обнаружено.

Проанализировав все полученные данные, особенности гистологического строения опухоли (капиллярный характер сосудистой сети; покрытие опухоли по всей площади, вне мест изъязвления, уротелием) и цистоскопической картины в феврале 2020 г., мы пришли к выводу о том, что у пациента ЛМС, наиболее вероятно, исходила из мышечных элементов непосредственно слизистой оболочки (мышечная пластинка слизистой оболочки, мышечный компонент стенки сосуда и т. д.). Крайне тонкое основание опухоли и крупный размер образования привели, по всей видимости, к перекруту опухоли, ее некрозу и самостоятельному отхождению при выполнении первой цистоскопии.

Пациенту был установлен окончательный диагноз: ЛМС мочевого пузыря T1N0M0, I стадия.

После повторного консультирования онкологами рекомендован следующий режим наблюдения:

- МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием (1 раз в 3 мес);
- МСКТ органов грудной клетки (1 раз в 6 мес);
- МСКТ органов брюшной полости (1 раз в 6 мес);
- остеосцинтиграфия (1 раз в 6 мес).

В настоящий момент, после 18 мес наблюдения и прохождения регулярного обследования у пациента признаки местного рецидива или отдаленного метастазирования не выявляются. В связи с подозрением на патологическое утолщение стенки мочевого пузыря в зоне устья левого мочеточника по данным МРТ органов малого таза дважды выполнялась контрольная цистоскопия, при которой отмечались лишь рубцовые изменения в зоне перенесенной операции.

Обсуждение

Неуротелиальные опухоли составляют менее 5 % всех злокачественных новообразований мочевого пузыря [1]. При этом ЛМС является крайне редкой опухолью мочевого пузыря, встречающейся менее чем в 0,1 % случаев и развивающейся в собственно мышечном слое мочевого пузыря [2]. Первый случай обнаружения ЛМС мочевого пузыря был представлен в 1946 г. W. Baurys и R.R. Landes [3]. До сегодняшнего дня в мировой литературе насчитывается немногим более 200 описанных случаев ЛМС мочевого пузыря. Так, в систематическом обзоре, проведенном Н. Zieschang и соавт., с 1970 по 2018 г. зафиксировано всего 210 случаев [4]. При анализе базы данных SEER в период с 1973 по 2013 г. B.L. Coineg и соавт. выявили 165 случаев ЛМС мочевого пузыря [5], что было в 30,2 раза реже ЛМС матки и в 15,4 раза реже встречаемости опухоли в конечностях/туловище.

Ввиду крайне малого количества наблюдений ЛМС мочевого пузыря, малого опыта лечения этой чрезвычайно агрессивной опухоли четкие клинические рекомендации по стадированию и тактике лечения отсутствуют.

На основании имеющихся данных ежегодная заболеваемость с поправкой на возраст составляет 0,23 случая на 1 млн и значительно не меняется с течением времени [6]. В отношении этиологии ЛМС в опубликованных работах отсутствуют указания на перенесенную до выявления заболевания лучевую терапию органов малого таза. Однако рядом авторов отмечается возможная связь возникновения ЛМС с химиотерапией циклофосфамидом, а также с наличием мутации в гене-онкосупрессоре *RB1* [7–11]. Средний возраст пациентов составляет 52–65 лет [4, 6]. Наиболее частыми симптомами являются макрогематурия (81 %), учащенное мочеиспускание (28 %) и дизурия (19 %) [12]. Примерно 50 % пациентов на момент установления диагноза имеют местно-распространенный или генерализованный опухолевый процесс. Наиболее частые локализации метастазов — легкие, печень и кости [13]. У 63,2 % пациентов опухоль представлена низкодифференцированной и недифференцированной формами. Подавляющему большинству пациентов (92,9 %) проводится хирургическое лечение [6]. Средняя опухоль-специфическая выживаемость составляет около 46 мес, 5- и 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость — 47–62 и 35–50 % соответственно [4, 6]. Наиболее важными факторами неблагоприятного прогноза считаются низко- и недифференцированные опухоли, наличие отдаленных метастазов и невозможность проведения хирургического лечения [6].

С учетом агрессивного характера ЛМС большинство авторов постулируют максимально радикальное хирургическое лечение — радикальную цистэктомию с широким захватом окружающей клетчатки [12, 13].

Резекция мочевого пузыря исторически считается паллиативным методом лечения, сопряженным с худшими результатами, по сравнению с радикальной цистэктомией [12, 14].

Однако органосохраняющее лечение предстает многообещающим в целом ряде работ. Так, A.R. Menon и соавт. привели описание случая резекции мочевого пузыря при ЛМС с выраженным экзофитным компонентом и узким основанием; в течение 48 мес наблюдения у пациента не отмечено признаков рецидива заболевания [2]. Помимо этого, за период с 2007 по 2017 г. авторами проанализировано 9 публикаций, посвященных органосохраняющему лечению ЛМС, при котором выполнялась открытая или трансуретральная (в случае расположения опухоли в зоне устья мочеточника или шейки мочевого пузыря) резекция мочевого пузыря. В случаях высококодифференцированных опухолей, ограниченных стенкой мочевого пузыря, рецидива заболевания или метастазирования не отмечено.

Лучевая и химиотерапия назначаются как в качестве неoadъювантного лечения при локально распространенной ЛМС мочевого пузыря, так и в качестве адъювантной терапии в случае получения неблагоприятных патоморфологических данных после радикальной цистэктомии. Однако эффективность комбинированной терапии не подтверждена ввиду отсутствия рандомизированных клинических исследований по причине крайне редкой встречаемости ЛМС мочевого пузыря.

Заключение

Лейомиосаркома мочевого пузыря является крайне редкой и очень агрессивной злокачественной опухолью. Клиническое течение опухоли в основном зависит от гистологических характеристик и стадии заболевания на момент установления диагноза. Несмотря на то что радикальная цистэктомия считается предпочтительным методом лечения, накапливается все больше доказательств в поддержку высокой эффективности органосохраняющего лечения с последующим «агрессивным» динамическим наблюдением при высококодифференцированных опухолях.

Представленный клинический случай является уникальным ввиду источника развития опухоли (мышечный элемент слизистой оболочки мочевого пузыря) — в мировой литературе нами не найдено ни одного аналогичного случая. Отсутствие инвазии опухоли в собственно мышечный слой мочевого пузыря и автотомия опухоли вследствие ее перекрута позволили избавить пациента от злокачественного новообразования путем простой фрагментации и извлечения частей опухоли. Однако, несмотря на ожидаемый благоприятный прогноз, за пациентом продолжается активное наблюдение с полноценным объемом контрольных обследований согласно клиническим рекомендациям ведущих онкологических сообществ (Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Labanaris A.P., Zugor V., Meyer B. et al. Urinary bladder leiomyosarcoma in adults. *Int Urol Nephrol* 2008;40(2):311–6. DOI: 10.1007/s11255-007-9288-5.
2. Menon A.R., Puthalath R.T., Suresh N., Hegde S. Organ preservation in leiomyosarcoma bladder: case report and review of literature. *Urol Ann* 2018;10(2):233–6. DOI: 10.4103/UA.UA_109_17.
3. Baurys W., Landes R.R. Leiomyosarcoma of the bladder; report of a case. *Guthrie Clin Bull* 1946;15:127–32.
4. Zieschang H., Koch R., Wirth M.P., Froehner M. Leiomyosarcoma of the urinary bladder in adult patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Urol Int* 2019;102(1):96–101. DOI: 10.1159/000494357.
5. Coiner B.L., Cates J., Kamanda S. et al. Leiomyosarcoma of the urinary bladder: a SEER database study and comparison to leiomyosarcomas of the uterus and extremities/trunk. *Ann Diagn Pathol* 2021;53:151743. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151743.
6. Rodríguez D., Preston M.A., Barrisford G.W. et al. Clinical features of leiomyosarcoma of the urinary bladder: analysis of 183 cases. *Urol Oncol* 2014;32(7):958–65. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.01.025.
7. Parekh D.J., Jung C., O'Conner J. et al. Leiomyosarcoma in urinary bladder after cyclophosphamide therapy for retinoblastoma and review of bladder sarcomas. *Urology* 2002;60(1):164. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01701-6.
8. Brucker B., Ernst L., Meadows A., Zderic S. A second leiomyosarcoma in the urinary bladder of a child with a history of retinoblastoma 12 years following partial cystectomy. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(7):811–4. DOI: 10.1002/pbc.20506.
9. Ramirez Sevilla C., Admella-Salvador C., Romero-Martin J.A. et al. Bladder leiomyosarcoma 25 years after treatment with cyclophosphamide in patient with history of retinoblastoma. *Urol Int* 2018;100(1):119–21. DOI: 10.1159/000437442.
10. Tanguay C., Harvey I., Houde M. et al. Leiomyosarcoma of urinary bladder following cyclophosphamide therapy: report of two cases. *Mod Pathol* 2003;16(5):512–4. DOI: 10.1097/01.MP.0000068237.38715.D9.
11. Онкологическая база данных My Cancer Genome. Доступно по: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/leiomyosarcoma/>. [Oncological Database My Cancer Genome. Available at: <https://www.mycancergenome.org/content/disease/leiomyosarcoma/>. (In Russ.)].
12. Rosser C.J., Slaton J.W., Izawa J.I. et al. Clinical presentation and outcome of high-grade urinary bladder leiomyosarcoma in adults. *Urology* 2003;61(6):1151–5. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00021-9.
13. Hamadalla N.Y., Rifat U.N., Safi K.C. et al. Leiomyosarcoma of the urinary bladder: a review and a report of two further cases. *Arab J Urol* 2013;11(2):159–64. DOI: 10.1016/j.aju.2013.03.004.
14. Slaoui H., Sanchez-Salas R., Validire P. et al. Urinary bladder leiomyosarcoma: primary surgical treatment. *Urol Case Rep* 2014;2(4):137–8. DOI: 10.1016/j.eucr.2014.05.002.

Вклад авторов

И.А. Рева: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;
К.М. Ньюшко, Е.Н. Плеханова: написание текста рукописи;
В.Д. Саникович, А.С. Чернушенко: обзор публикаций по теме статьи;
Н.Д. Ахвледиани, Д.Ю. Пушкар: окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

I.A. Reva: developing the article design, article writing;
K.M. Nyushko, E.N. Plekhanova: article writing;
V.D. Sanikovich, A.S. Chernushenko: reviewing of publications of the article's theme;
N.D. Akhvlediani, D.Yu. Pushkar: final approval of article version.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Рева / I.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0002-3761-9857>
К.М. Ньюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
Е.Н. Плеханова / E.N. Plekhanova: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9960>
В.Д. Саникович / V.D. Sanikovich: <https://orcid.org/0000-0002-4840-4106>
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.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 08.11.2021. **Принята к публикации:** 25.02.2022.
Article submitted: 08.11.2021. **Accepted for publication:** 25.02.2022.

Строение резидуальных метастазов у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию

М.И. Волкова^{1,2}, Г.А. Аракелян^{1,3}, А.В. Климов¹, И.А. Файнштейн¹, Ю.С. Сергеев¹, М.Ю. Федянин¹, А.А. Румянцев¹, А.А. Трякин¹, А.С. Тюлядин¹, В.Б. Матвеев¹, И.С. Стилиди¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – изучить гистологическое строение и произвести поиск предикторов выявления злокачественной несеминомы в остаточных опухолевых массах, удаленных у пациентов с распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка (НГОЯ), не достигших полного серологического и радиологического ответа на химиотерапию (ХТ).

Материалы и методы. В исследование включены данные 96 (13,7 %) из 703 больных НГОЯ, подвергнутых хирургическому лечению после ХТ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и соответствовавших следующим критериям: верифицированная распространенная НГОЯ с повышением концентраций альфа-фетопротеина и/или хорионического гонадотропина на момент начала ХТ, завершение не менее 3 курсов платиносодержащей ХТ 1-й или 2-й линии, радиологически определяемые опухолевые очаги после ХТ, концентрация альфа-фетопротеина через 3 нед с момента начала последнего курса ХТ >7,29 МЕ/мл и/или хорионического гонадотропина >5 мМЕ/мл, хирургическое лечение после ХТ. Гистологически первичная опухоль содержала элементы семиномы в 14 (14,6 %), тератомы – в 29 (30,2 %), хориокарциномы – в 23 (23,9 %), эмбрионального рака – в 45 (46,9 %), желточного мешка – в 18 (18,8 %) случаях. Первую линию ХТ получили все 96 (100 %), 2-ю линию ХТ – 58 (60,4 %) пациентов. Всем больным после ХТ проводилось хирургическое лечение: забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) – 96 (100 %), ЗЛАЭ и удаление экстраперитонеальных очагов – 8 (8,3 %).

Результаты. Гистологически удаленные забрюшинные массы были представлены некрозом и фиброзом в 25 (26,0 %), тератомой – в 29 (30,2 %), жизнеспособной злокачественной несеминомой – в 42 (43,8 %) случаях. Выявлена сильная прямая взаимосвязь между сохранением злокачественных несеминозных компонентов в забрюшинных массах и наличием хориокарциномы ($r = 0,300$; $p = 0,004$), а также отсутствием эмбрионального рака в первичной опухоли ($r = -0,300$; $p = 0,004$), вращением забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ($r = 0,243$; $p = 0,017$) и проведением ХТ 2-й линии до ЗЛАЭ ($r = 0,413$; $p < 0,0001$). Выявлено достоверное увеличение частоты сохранения злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных массах с 27,3 % при наличии 0–2 факторов риска до 73,5 % при ≥ 3 факторов риска ($p < 0,0001$). Удаленные экстраперитонеальные резидуальные массы были представлены фиброзом и некрозом в 3 (37,5 %), тератомой – в 1 (12,5 %), злокачественной несеминомой – в 4 (62,5 %) из 8 случаев. Конкордантное строение забрюшинных и экстраперитонеальных очагов имело место у 4 (50,0 %) больных.

Заключение. Злокачественная несеминома выявляется в 43,8 % забрюшинных и 62,5 % экстраперитонеальных остаточных очагов, удаленных после ХТ у больных распространенными НГОЯ с неполным радиологическим и маркерным ответом. Дискордантное строение метастазов разных локализаций имеет место в 50 % наблюдений. Полученные результаты могут быть использованы с целью селекции кандидатов для хирургического удаления остаточных опухолей у этой категории пациентов.

Ключевые слова: несеминозная герминогенная опухоль яичка, положительный опухолевый маркер, гистологическое строение резидуальных опухолевых масс

Для цитирования: Волкова М.И., Аракелян Г.А., Климов А.В. и др. Структура резидуальных метастазов у больных распространенными несеминозными герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию. Онкоурология 2022;18(1):112–20. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-112-120.

Structure of residual metastases in patients with advanced testicular non-seminomatous germ cell tumors and incomplete serological and radiological response to chemotherapy

M.I. Volkova^{1,2}, G.A. Arakelyan^{1,3}, A.V. Klimov¹, I.A. Fainstein¹, Yu.S. Sergeev¹, M.Yu. Fedyanin¹, A.A. Romyantsev¹, A.A. Tryakin¹, A.S. Tyulyandin¹, V.B. Matveev¹, I.S. Stilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian 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); 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Objective: to analyze histological structure and identify predictors of detecting malignant non-seminoma in residual tumor masses obtained from patients with testicular non-seminomatous germ cell tumors (TNSGCTs) who had not achieved complete serological and radiological response to chemotherapy (CT).

Materials and methods. This study included 96 out of 703 patients with TNSGCTs (13.7 %) operated on in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The inclusion criteria were as follows: verified advanced TNSGCT, elevated levels of alpha-fetoprotein and/or chorionic gonadotropin at the moment of CT initiation, at least 3 completed courses of first-line or second-line platinum-based CT, residual tumor foci after CT visualized with radiological methods, alpha-fetoprotein >7.29 IU/mL or chorionic gonadotropin >5 mIU/mL 3 weeks after the initiation of the last CT course, and surgery after CT. Histological examination of the primary tumors demonstrated that they contained elements of seminoma ($n = 14$; 14.6 %), teratoma ($n = 29$; 30.2 %), choriocarcinoma in ($n = 23$; 23.9 %), embryonal carcinoma ($n = 45$; 46.9 %), and yolk sac ($n = 18$; 18.8 %). All study participants received first-line CT; 58 of them (60.4 %) also received second-line CT. All patients underwent surgery after CT, including retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) ($n = 96$; 100 %) and excision of extra-retroperitoneal lesions ($n = 8$; 8.3 %).

Results. Histological examination of excised retroperitoneal masses showed that they contained areas of necrosis and fibrosis ($n = 25$; 26.0 %), teratoma ($n = 29$; 30.2 %), and viable malignant non-seminoma ($n = 42$; 43.8 %). There was a strong positive correlation between the existence of residual malignant non-seminomatous components in retroperitoneal masses and presence of choriocarcinoma ($r = 0.300$; $p = 0.004$), as well as the absence of embryonal carcinoma in the primary tumor ($r = -0.300$; $p = 0.004$), invasion of retroperitoneal metastases into major vessels and/or adjacent organs ($r = 0.243$; $p = 0.017$), and second-line CT prior to RPLND ($r = 0.413$; $p < 0.0001$). Patients having ≥ 3 risk factors were significantly more likely to have residual malignant non-seminoma in retroperitoneal masses than patients who had 0–2 risk factors (73.5 % vs 27.3 %; $p < 0.0001$). Excised residual extra-retroperitoneal masses contained areas of necrosis and fibrosis ($n = 3$; 37.5 %), teratoma ($n = 1$; 12.5 %), and malignant non-seminoma ($n = 4$; 62.5 %). Concordant structure of retroperitoneal and extra-retroperitoneal lesions was observed in 4 patients (50.0 %).

Conclusion. Malignant non-seminomas were detected in 43.8 % of retroperitoneal and 62.5 % of extra-retroperitoneal residual tumors removed after CT in patients with advanced TNSGCTs and incomplete serological and radiological response. Discordant structure of metastases at different locations was observed in 50 % of patients. Our finding can be used to select candidates for surgical excision of residual tumors among these patients.

Key words: testicular non-seminoma germ cell tumor, positive tumor marker, histological structure of residual tumor masses

For citation: Volkova M.I., Arakelyan G.A., Klimov A.V. et al. Structure of residual metastases in patients with advanced testicular non-seminomatous germ cell tumors and incomplete serological and radiological response to chemotherapy. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):112–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-112-120.

У больных распространенными несеминозными герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) с нормализовавшимися опухолевыми маркерами и неполным радиологическим ответом на индукционную химиотерапию (ХТ)

частота выявления элементов злокачественной несеминомы в остаточных опухолевых массах составляет около 10 % [1]. Среди пациентов, оперированных после ХТ 2-й линии, этот показатель возрастает до 50 % [2].

Теоретически у больных с неполным серологическим ответом на ХТ ожидаемая частота злокачественных несемином в резидуальных метастазах должна составлять 100 %. Однако, по данным немногочисленных исследований, даже при положительных опухолевых маркерах, сохранившихся после ХТ, у 6–28 % больных остаточные опухоли некротизированы, а у 7–27 % пациентов имеют строение тератомы [3–11].

Наше ретроспективное исследование направлено на изучение гистологического строения и поиск предикторов выявления злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных и экстраретроперитонеальных опухолевых массах, удаленных у пациентов с распространенными НГОЯ, не достигших полного серологического и радиологического ответа на ХТ.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно отобраны данные 96 больных распространенными НГОЯ, подвергнутых хирургическому удалению остаточных опухолевых масс при сохранении положительных уровней опухолевых маркеров после ХТ.

Медиана возраста пациентов – 27 (15–57) лет. У всех больных диагностированы распространенные НГОЯ. Детальная информация об исходных характеристиках опухолевого процесса оказалась недоступна приблизительно в трети наблюдений. Большинство пациентов имели метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (93,7 %), только у 6,3 % больных с первичными клинически локализованными герминогенными опухолями яичка диссеминация опухолевого процесса была зарегистрирована в процессе динамического лечения после орхфуникулэктомии. В 29,2 % случаев на момент диагноза были выявлены отдаленные метастазы, в том числе локализующиеся более чем в одном органе – у 7,3 % пациентов. Повышение уровней сывороточных опухолевых маркеров, соответствующее категориям S2–3, имело место в 58 % наблюдений. Более половины больных были классифицированы в группы промежуточного (41 %) и неблагоприятного (17 %) прогноза IGCCCG (табл. 1).

Всем 96 больным была выполнена орхфуникулэктомия (в 5 (5,2 %) случаях – после завершения ХТ). Гистологическое строение первичной опухоли известно у 91 (95,8 %) пациента. Чистая семинома верифицирована в 5 (5,2 %), несеминома – в 74 (77,2 %), смешанные опухоли, содержащие семинозные и несеминозные компоненты, – в 10 (10,3 %), некроз, индуцированный ХТ, – в 2 (2,1 %) случаях. Среди несеминозных опухолей только тератома была выявлена у 11 (11,5 %) больных, у 63 (65,7 %) пациентов имели место злокачественные несеминомы, представленные одним (43 (44,8 %) или комбинацией нескольких гистологических вариантов (20 (20,9 %)) (табл. 2).

Все 96 пациентов, включенных в исследование, получили ХТ 1-й линии, включавшую цисплатин. Ни у одного

из 96 больных не было зарегистрировано нормализации уровней альфа-фетопротеина (АФП) и/или хорионического гонадотропина (ХГ) после индукции. В 58 (60,4 %) случаях проводилась ХТ 2-й линии. После завершения ХТ у 87 (90,6 %) пациентов имел место неполный маркерный и радиологический ответ, в 9 (9,4 %) случаях зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса с сохранением положительных уровней опухолевых маркеров.

Детальная информация о динамике концентраций опухолевых маркеров была доступна у 26 (27,1 %) больных: снижение уровней АФП и ХГ было зарегистрировано у 22 (22,8 %), стабилизация – у 1 (1,1 %), рост – у 3 (3,2 %) пациентов. Средняя предоперационная концентрация АФП в группе составила 117,4 (1,2–1122,0) МЕ/мл, ХГ – 615,6 (0–13770) мМЕ/мл, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 401,7 (178–906) ЕД/л. Изолированное повышение уровня ХГ имело место у 2 (2,1 %), АФП – у 16 (16,7 %), ХГ и АФП – у 8 (8,3 %) больных; детализированные данные недоступны в 70 (72,3 %) наблюдениях.

У всех пациентов сохранялись радиологически определяемые забрюшинные опухоли после завершения ХТ. Одна локализация остаточных опухолей имела место у 77 (80,2 %), более 1 – у 19 (19,8 %) (2 – у 14 (14,5 %), 3 – у 4 (4,2 %), 4 – у 1 (1,1 %)) больных. У всех 96 (100 %) пациентов определялись резидуальные ретроперитонеальные, у 21 (21,9 %) – экстраретроперитонеальные опухолевые очаги (висцеральные – у 10 (10,4 %), в нерегионарных лимфатических узлах – у 10 (10,4 %), местный рецидив в области культы семенного канатика – у 1 (1,1 %) пациента). На фоне проводимого лечения динамика размеров ретроперитонеальных метастазов была зарегистрирована у 63 (65,6 %) пациентов. Уменьшение опухолевых очагов отмечено в 46 (47,9 %) случаях, у 7 (7,3 %) пациентов имела место стабилизация, у 10 (10,4 %) – увеличение размеров забрюшинной опухоли. Медиана предоперационных размеров резидуальных очагов составила 69,8 (13–220) мм. В 28 (29,1 %) случаях забрюшинные метастазы врастали в смежные структуры (в магистральные сосуды или их ветви первого порядка – 27 (28,1 %), в смежные органы – 9 (9,4 %)).

Всем больным после завершения ХТ выполнено хирургическое удаление резидуальных опухолевых очагов: из забрюшинного пространства – 96 (100 %), экстраретроперитонеальных – 8 (8,3 %) (надключичных лимфатических узлов – 3, медиастинальных лимфатических узлов – 1, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов – 1, узлов из легких – 2, из печени – 1).

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводили при использовании

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	n	%
Категория Т: T stage:		
pT1	17	17,7
pT2	19	19,8
pT3	6	6,3
pT4	3	3,1
Tx	51	53,1
Категория N: N stage:		
N0	6	6,3
N1	7	7,3
N2	14	14,6
N3	51	53,1
N+, без уточнений N+, unspecified	18	18,7
Категория M: M stage:		
M0	57	59,3
M1	28	29,2
Mx	11	11,5
Повышение концентрации в сыворотке крови до ОФЭ: Increased serum markers prior to RIO:		
только АФП AFP only	13	13,5
только ХГ CG only	4	4,2
АФП и ХГ AFP and CG	50	52,1
нет none	2	2,1
нет данных no data	27	28,1
Категория S: S stage:		
S0	0	0
S1	11	11,5
S2	41	42,7
S3	17	17,7
Sx	27	28,1
Группа прогноза IGCCCG: IGCCCG prognosis:		
благоприятный good	11	11,5
промежуточный intermediate	41	42,7
неблагоприятный poor	17	17,7
не может быть определен cannot be assessed	27	28,1
Количество линий химиотерапии: Number of chemotherapy lines:		
1	96	100
2	58	60,4

Характеристика Characteristic	n	%
Динамика концентраций опухолевых маркеров: Dynamics of tumor markers:		
снижение decrease	22	22,8
стабилизация stabilization	1	1,1
рост increase	3	3,2
оценка невозможна cannot be assessed	70	72,9
Сохранение повышенных уровней маркеров: Persistently increased markers:		
ХГ CG	2	2,1
АФП AFP	16	16,7
ХГ и АФП CG and AFP	8	8,3
оценка невозможна cannot be assessed	70	72,9
Динамика размеров опухолевых узлов: Dynamics of the size of tumor nodes:		
уменьшение decrease	46	47,9
стабилизация stabilization	7	7,3
рост increase	10	10,4
оценка невозможна cannot be assessed	29	34,4
Забрюшинные метастазы инвазируют окружающие структуры: Retroperitoneal metastases invade adjacent structures:		
да yes	28	29,1
нет no	68	70,9
Экстраретроперитонеальные метастазы до операции: Extra-retroperitoneal metastases before surgery:		
да yes	21	21,9
нет no	75	78,1

Примечание. ОФЭ – орхифуникулэктомия; АФП – альфа-фетопроtein; ХГ – хорионический гонадотропин; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group.
Note. RIO – radical inguinal orchidectomy; AFP – alpha-fetoprotein; CG – chorionic gonadotropin; IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

Таблица 2. Гистологическое строение опухоли яичка

Table 2. Histological structure of testicular tumors

Гистологическое строение опухоли яичка Histological structure of testicular tumor	n	%
Только семинома Seminoma only	5	5,2
Только несеминома: Non-seminoma only:	74	77,2
только тератома: teratoma only:	11	11,5
зрелая тератома mature teratoma	9	9,4
незрелая тератома immature teratoma	2	2,1
только хориокарцинома choriocarcinoma only	18	18,8
только эмбриональный рак embryonal carcinoma only	20	20,8
только опухоль желточного мешка yolk sac tumor only	5	5,2
смешанная несеминозная опухоль: mixed non-seminomatous tumors:	20	20,9
тератома, эмбриональный рак teratoma, embryonal carcinoma	8	8,4
тератома, опухоль желточного мешка teratoma, yolk sac tumor	2	2,1
тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка teratoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor	5	5,2
тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка, хориокарцинома teratoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma	2	2,1
тератома, эмбриональный рак, хориокарцинома teratoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma	1	1,0
эмбриональный рак, опухоль желточного мешка embryonal carcinoma, yolk sac tumor	2	2,1
Смешанная опухоль, семинома и несеминома: Mixed tumor (seminoma + non-seminoma):	10	10,3
семинома, тератома seminoma, teratoma	3	3,1
семинома, тератома, опухоль желточного мешка seminoma, teratoma, yolk sac tumor	1	1,0
семинома, тератома, эмбриональный рак seminoma, teratoma, embryonal carcinoma	2	2,1
семинома, эмбриональный рак seminoma, embryonal carcinoma	2	2,1
семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка seminoma, embryonal carcinoma, yolk sac tumor	1	1,0
семинома, эмбриональный рак, хориокарцинома seminoma, embryonal carcinoma, choriocarcinoma	1	1,0
Некроз Necrosis	2	2,1
Не известно Unknown	5	5,2

блока программ IBM SPSS Statistics 19.0 для Windows. Взаимосвязь признаков оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (r) и проводили оценку его значимости. Для сравнения качественных параметров использовали χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Гистологически герминогенную опухоль не удалось выявить в 25 (26,0 %) образцах тканей, удаленных во время забрюшинной лимфаденэктомии. У 71 (74,0 %) больного операционные препараты содержали элементы герминогенной опухоли (тератомы – 29 (30,2 %), жизнеспособной злокачественной несеминомы – 42 (43,8 %)).

Проведен анализ корреляции гистологического строения резидуальной забрюшинной опухоли с категориями T, N, M, S, группой прогноза IGCCCG, строением первичной опухоли, уровнями и динамикой концентраций опухолевых маркеров в процессе ХТ, дооперационными размерами, динамикой диаметра забрюшинных опухолей в процессе ХТ и их синтопией, количеством линий дооперационной ХТ, а также наличием экстраретроперитонеальных опухолевых очагов перед операцией. Выявлена сильная прямая взаимосвязь между сохранением злокачественных несеминозных компонентов в резидуальной забрюшинной опухоли и наличием хориокарциномы ($r = 0,300$; $p = 0,004$), а также отсутствием эмбрионального рака в первичной опухоли ($r = -0,300$; $p = 0,004$), вращением забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и/или окружающие органы ($r = 0,243$; $p = 0,017$) и проведением ХТ 2-й линии ($r = 0,413$; $p < 0,0001$).

У 89 больных с известными значениями всех выделенных в корреляционном анализе неблагоприятных прогностических признаков выявлено достоверное увеличение частоты сохранения злокачественной несеминомы в остаточных забрюшинных массах с 27,3 % при наличии 0–2 факторов риска до 73,5 % при ≥ 3 факторов риска ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Удаленные экстраретроперитонеальные резидуальные массы были представлены фиброзом и некрозом в 3 (37,5 %), тератомой – в 1 (12,5 %), злокачественной несеминомой – в 4 (62,5 %) случаях. У больного, подвергнутого удалению очагов 2 локализаций, оба метастаза были некротизированы. В связи с малым количеством наблюдений анализ факторов прогноза строения экстраретроперитонеальных опухолевых масс не проводился.

Конкордантное строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных очагов имело место у 4 (50,0 %) больных (некроз – у 1, тератома – у 1, злокачественная несеминома – у 2). В 4 случаях метастазы разных локализаций имели различающуюся морфологическую структуру: во всех наблюдениях в забрюшинных массах

Таблица 3. Структура остаточных забрюшинных масс в зависимости от количества факторов риска, выделенных в корреляционном анализе
Table 3. Structure of residual retroperitoneal masses depending on the number of risk factors identified in the correlation analysis

Злокачественная несеминома в остаточной опухоли Malignant non-seminoma in the residual tumor	0–2 фактора риска, n (%) 0–2 risk factors, n (%)	3–4 фактора риска, n (%) 3–4 risk factors, n (%)	Всего Total
Нет No	40 (72,7)	9 (26,5)	49 (55,1)
Есть Yes	15 (27,3)	25 (73,5)	40 (44,9)
Всего Total	55 (100)	34 (100)	89 (100)

Примечание. Разница частот между группами достоверна, $p < 0,0001$. Факторы риска, включенные в анализ: есть хориокарцинома в опухоли яичка; нет эмбрионального рака в опухоли яичка; забрюшинные метастазы врастают в магистральные сосуды и/или окружающие органы; проводилась химиотерапия 2-й линии.

Note. The frequency difference between the groups is significant, $p < 0.0001$. Risk factors included in the analysis: presence of choriocarcinoma in the testicular tumor; absence of embryonal carcinoma in the testicular tumor; retroperitoneal metastases invade major vessels and/or adjacent organs; previous second-line chemotherapy.

была верифицирована тератома, при этом у 2 пациентов в нерегионарных лимфатических узлах выявлен некроз, а у 2 — злокачественная несеминома.

Обсуждение

Морфологически НГОЯ могут быть представлены клетками злокачественной несеминомы (опухоль желточного мешка, эмбриональный рак, хориокарцинома) и тератомой, при этом около 50 % опухолей содержит более одного типа клеток. Каждый клеточный элемент, представленный в новообразовании яичка, способен к метастазированию. Характерной локализацией метастазов НГОЯ являются забрюшинные лимфатические узлы, реже поражаются нерегионарные группы лимфатических узлов (внутригрудные, надключичные, шейные) и паренхиматозные органы (легкие, печень). Более чем в 90 % случаев метастазы имеют гистологическое строение, идентичное первичной опухоли [12].

Элементы НГОЯ способны продуцировать опухолевые маркеры, АФП, ХГ и ЛДГ. Источником АФП у больных НГОЯ являются элементы опухоли желточного мешка, ХГ — клетки хориокарциномы и гигантские клетки синцитиотрофобласта. Тератома не вырабатывает ни АФП, ни ХГ. ЛДГ, уровень которой может повышаться при различных герминогенных опухолях, обладает низкой специфичностью при раке яичка, поэтому концентрация этого маркера используется в основном для прогнозирования течения заболевания. А вот определение сывороточных уровней АФП и ХГ в течение многих лет остается необходимым компонентом диагностики НГОЯ, оценки прогноза течения заболевания, мониторинга эффективности лечения и осуществления наблюдения за излеченными пациентами [13].

Стандартным подходом к лечению распространённых НГОЯ является проведение индукционной ХТ,

основанной на цисплатине, с последующим удалением остаточных опухолевых масс у пациентов с нормализовавшимися опухолевыми маркерами. Сохранившиеся после ХТ 1-й линии опухолевые массы морфологически могут быть представлены некрозом или фиброзом, тератомой, герминогенной карциномой или негерминогенными злокачественными опухолями (злокачественная трансформация тератомы). Удаление тератомы является лечебной процедурой в связи с химиорезистентностью данного гистологического варианта НГОЯ. Хирургическое вмешательство при злокачественной несеминоме и негерминогенной опухоли играет как лечебную, так и диагностическую роль, так как морфологическое исследование остаточных опухолевых масс позволяет сформулировать показания к послеоперационному назначению ХТ. Сохранение жизнеспособной карциномы является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости [14].

Персистирующую эскалацию сывороточных опухолевых маркеров после ХТ принято считать противопоказанием к оперативному вмешательству, так как неполный серологический ответ на стандартную индукционную терапию свидетельствует о сохранении жизнеспособной злокачественной несеминомы, ассоциированной с низкой вероятностью излечения путем локального воздействия на радиологически определяемые остаточные опухолевые массы. Больные с неполным маркерным эффектом, как правило, получают спасительную ХТ. Однако позитивный опыт нескольких клиник позволяет предположить, что хирургическое удаление резидуальных очагов может привести к излечению некоторых пациентов с сохранением положительных опухолевых маркеров после ХТ [3–11].

Несмотря на сохранение повышенной концентрации АФП и/или ХГ, в популяции пациентов с неполным серологическим эффектом ХТ частота выявления зло-

качественной несеминомы не достигает 100 % и, по разным данным, колеблется от 40 до 80 % [3–11]. В нашей серии наблюдений частота жизнеспособных клеток злокачественной опухоли оказалась достаточно низкой и составила 43,8 %. У 30,2 % больных остаточные массы были представлены тератомой, а в 26,0 % случаев – фиброзом и некрозом. Наиболее резонным объяснением отсутствия жизнеспособной злокачественной несеминомы при повышенных концентрациях опухолевых маркеров является недостаточно тщательное гистологическое исследование, не обнаружившее элементов рака в удаленном материале. Тем не менее альтернативной гипотезой являются высокий уровень маркеров перед началом индукционной ХТ и отсутствие нормализации АФП и/или ХГ после окончания системного лечения при адекватной скорости их снижения; ложноположительный результат оценки уровня ХГ, обусловленный употреблением марихуаны или за счет перекрестной реакции с ЛДГ; ложноположительный тест на АФП может иметь место при печеночной дисфункции. Оригинальное объяснение повышения маркеров у пациентов с тератомой в удаленных препаратах предложили A. Van der Gaast и соавт., S.D. Beck и соавт. [15, 16]. По мнению исследователей, «утечка» жидкости, содержащей АФП, из кистозных компонентов тератомы после ХТ может обуславливать предоперационное повышение уровня данного маркера в сыворотке крови.

К сожалению, информация о динамике сывороточных маркеров в процессе ХТ отсутствует у 72,9 % пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений, что является отражением неприемлемой рутинной практики оценки эффекта лечения больных НГОЯ без определения концентраций АФП, ХГ и ЛДГ в лечебных учреждениях, в которых проводилась противоопухолевая терапия этим больным. Мы полагаем, что данный факт с высокой степенью вероятности повлиял на результаты анализа признаков, связанных с гистологическим строением остаточных опухолей. По нашим данным, факторами риска сохранения рака в опухолевых массах являются наличие хориокарциномы и отсутствие эмбрионального рака в опухоли яичка, вращание забрюшинных метастазов в магистральные сосуды и соседние органы, а также проведение ХТ 2-й линии. Наши находки отчасти подтверждаются данными других авторов. В крупной ($n = 114$) серии

наблюдений S.D. Beck и соавт. факторами риска наличия злокачественной несеминомы оказались стабильные или растущие уровни опухолевых маркеров, ХГ ≥ 100 мМЕ/мл и проведение ХТ 2-й линии [10].

Экстраретроперитонеальные метастазы были удалены 8 нашим пациентам, включая 1 больного с 2 очагами различных локализаций. Резидуальные массы, располагавшиеся за пределами забрюшинного пространства, в большинстве препаратов были представлены несеминомой (злокачественной – в 62,5 %, тератомой – в 12,5 %); некроз и фиброз были выявлены у 3 (37,5 %) пациентов. У больного, подвергнутого удалению очагов 2 локализаций, оба метастаза были некротизированы. Строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных метастазов различалось в 50 % наблюдений. Это не противоречит результатам, полученным у больных, оперированных после нормализации опухолевых маркеров, согласно которым дискордантное строение метастазов, удаленных из разных анатомических зон, имеет место в 30 % случаев [17]. Различие строения метастазов разных локализаций у пациентов с неполным маркерным ответом на ХТ свидетельствует о необходимости удаления всех определяемых резидуальных опухолевых очагов при наличии технической возможности.

Таким образом, в нашей серии наблюдений остаточные опухолевые массы в забрюшинном пространстве были некротизированы у 26 %, экстраретроперитонеальные очаги – у 37,5 % пациентов и были представлены тератомой в 30,2 и 12,5 % случаев соответственно. Резистентная злокачественная несеминома верифицирована только в 43,8 % образцов резидуальных забрюшинных масс и в 62,5 % препаратов экстраретроперитонеальных опухолей. Риск выявления жизнеспособных клеток рака в забрюшинных метастазах возрастал у больных, перенесших ХТ 2-й линии, с наличием хориокарциномы и отсутствием эмбрионального рака в опухоли яичка, а также инвазивным характером роста забрюшинных метастазов. Вероятность сохранения злокачественной несеминомы возрастала с 27,3 % при наличии 0–2 факторов риска до 73,5 % при ≥ 3 факторов риска. На наш взгляд, полученные результаты могут быть использованы с целью селекции кандидатов для хирургического удаления остаточных опухолей среди больных распространенными НГОЯ с неполным радиологическим и маркерным ответом на ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Steyerberg E.W., Keizer H.J., Fossa S.D. et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1177–87. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.5.1177.
2. Eggener S.E., Carver B.S., Loeb S. et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007;109(3):528–35. DOI: 10.1002/cncr.22440.
3. Wood D.P.Jr, Herr H.W., Motzer R.J. et al. Surgical resection of solitary metastases

- after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 1992;70(9):2354–7. DOI: 10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2354::aid-cnrcr2820700924>3.0.co;2-u.
4. Murphy B.R., Breeden E.S., Donohue J.P. et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993;11(2):324–9. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.2.324.
 5. Eastham J.A., Wilson T.G., Russell C. et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994;43(1):74–80. DOI: 10.1016/s0090-4295(94)80269-6.
 6. Coogan C.L., Foster R.S., Rowland R.G. et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997;50(6):957–62. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00458-5.
 7. Ravi R., Ong J., Oliver R.T. et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Urol* 1998;81(6):884–8. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00346.x.
 8. Albers P., Ganz A., Hannig E. et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 2000;164(2):381–4.
 9. Habuchi T., Kamoto T., Hara I. et al. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* 2003;98(8):1635–42. DOI: 10.1002/cncr.11711.
 10. Beck S.D., Foster R.S., Bihrl R. et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6149–56. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.684.
 11. Ong T.A., Winkler M.H., Savage P.M. et al. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome. *BJU Int* 2008;102(2):198–202. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07533.x.
 12. Steiner H., Berg B., Stöhr B. et al. Prediction of retroperitoneal histology in metastatic nonseminomatous testicular cancer patients after chemotherapy based on clinical and radiological parameters. *Curr Urol* 2010;4:142–51. DOI: 10.1159/000253441
 13. Dieckmann K.P., Simonsen-Richter H., Kulejewski M. et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int* 2019;2019:5030349. DOI: 10.1155/2019/5030349.
 14. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Буланов А.А. и др. Лечение больных несеминомами герминогенными опухолями неблагоприятной прогностической группы с большой распространенностью опухолевого процесса. Злокачественные опухоли 2017;(3):23–9. [Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Bulanov A.A. et al. Treatment of patients with poor risk nonseminomatous germ cell tumors at advanced stages. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumours* 2017;(3):23–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3-23-29.
 15. Van der Gaast A., Hoekstra J.W., Croles J.J. et al. Elevated serum tumor markers in patients with testicular cancer after induction chemotherapy due to a reservoir of markers in cystic differentiated mature teratoma. *J Urol* 1991;145(4):829–31. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38465-3.
 16. Beck S.D., Patel M.I., Sheinfeld J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004;171(1):168–71. DOI: 10.1097/01.ju.0000099714.16082.78.
 17. Hartmann J.T., Candelaria M., Kuczyk M.A. et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997;33(6):843–7. DOI: 10.1016/s0959-8049(96)00517-5.

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, сбор материала, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Г.А. Аракелян: сбор материала, получение данных для анализа, написание текста рукописи;

А.В. Климов, И.А. Файнштейн, Ю.С. Сергеев, А.А. Румянцев, А.А. Трякин, А.С. Тюляндин: сбор материала;

М.Ю. Федянин: сбор материала, написание текста статьи;

В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди: сбор материала, анализ данных.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, collection of material, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

G.A. Arakelyan: collection of material, obtaining data for analysis, article writing;

A.V. Klimov, I.A. Fainstein, Yu.S. Sergeev, A.A. Rumyantsev, A.A. Tryakin, A.S. Tyulyandin: collection of material;

M.Yu. Fedyanin: collection of material, article writing;

V.B. Matveev, I.S. Stilidi: collection of material, analysis of data.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>

А.В. Климов / A.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-0727-2976>

И.А. Файнштейн / I.A. Fainstein: <https://orcid.org/0000-0002-1647-9234>

Ю.С. Сергеев / Yu.S. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-9849-2458>

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

А.С. Тюляндин / A.S. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Трудности диагностики первичной меланомы уретры

О.К. Бондаренко, А.Н. Шевченко, В.К. Хван, Т.О. Лаптева, Д.А. Швырев

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

Контакты: Ольга Константиновна Бондаренко bondarenkoo.olga@yandex.ru

В статье затронуты актуальные проблемы современной медицины, отражающие сложность своевременной диагностики онкологических заболеваний труднодоступной локализации и ведения таких пациентов. Представлен клинический случай первичной меланомы уретры, иллюстрирующий комплекс аспектов, связанных с редкостью выявления злокачественных новообразований данной локализации. Разработка стандартизированной тактики ведения пациентов с редко встречающимися злокачественными образованиями, а также правильная и своевременная интерпретация результатов исследований на диагностическом этапе играют важную роль в увеличении продолжительности жизни пациентов и повышении качества. Пошаговый разбор сложных ситуаций позволит повысить онконастороженность врачей всех специальностей.

Ключевые слова: меланома слизистой оболочки, первичная меланома уретры, резекция уретры, уретерэктомия, повышенная экспрессия белка с-KIT, стандартизированная тактика лечения

Для цитирования: Бондаренко О.К., Шевченко А.Н., Хван В.К. и др. Трудности диагностики первичной меланомы уретры. Онкоурология 2022;18(1):121–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-121-126.

Difficulties associated with the diagnosis of primary urethral melanoma

O.K. Bondarenko, A.N. Shevchenko, V.K. Khvan, T.O. Lapteva, D.A. Shvyrev

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

Contacts: Olga Konstantinovna Bondarenko bondarenkoo.olga@yandex.ru

This article touches upon topical problems of modern medicine, representing the difficulty of timely diagnosis of oncological diseases of arduous localization and management of patients with malignant neoplasms. As an example, a clinical case of primary urethral melanoma is presented, illustrating a complex of aspects associated with the rarity of detecting malignant neoplasms of a given localization. The creation of standardized tactics for managing patients with rare malignant tumors and the correct interpretation of research results at the diagnostic stage, play an important role in improving the quality and life expectancy of patients. A step-by-step analysis of difficult situations will increase the alertness of doctors of all specialties.

Key words: mucosal melanoma, primary urethral melanoma, urethral resection, urethrectomy, increased expression of the c-KIT protein, standardized treatment tactics

For citation: Bondarenko O.K., Shevchenko A.N., Khvan V.K. et al. Difficulties associated with the diagnosis of primary urethral melanoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):121–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-121-126.

Введение

По данным Американского онкологического общества, показатель ежегодной заболеваемости меланомы значительно вырос за последние несколько десятилетий, проявляя тенденцию к увеличению

примерно на 2 % в год [1]. Заболеваемость меланомы в России в настоящее время составляет 6,5 случая на 100 тыс. населения [2]. На долю меланомы кожи приходится всего 3–5 % всех первичных злокачественных опухолей кожи, однако актуальность данного

заболевания связана с высоким уровнем смертности, обусловленным выраженным метастатическим потенциалом [3].

Первичная меланома слизистой оболочки является редким злокачественным новообразованием, характеризующимся агрессивным течением и менее благоприятным прогнозом по сравнению с меланомой кожи [2, 4]. В то время как общая 5-летняя выживаемость при меланоме кожи составляет 80 %, показатель выживаемости при меланоме слизистой оболочки – всего 25 % [5]. По статистике, локализация первичной меланомы слизистой оболочки разнообразна: эта патология может поражать область головы и шеи, прямую кишку, женские половые пути и мочевыводящие пути в 55,4; 23,8; 18 и 2,8 % случаев соответственно [6]. На долю первичной меланомы уретры приходится менее 1 % от общего числа меланом и около 4 % всех случаев рака уретры [7, 8].

Средний возраст пациентов с установленным диагнозом меланомы слизистой оболочки варьирует в пределах 60–70 лет, что значительно отличает указанную нозологию от меланомы кожных покровов, развивающейся на десятилетия ранее. Необходимо отметить, что на сегодняшний день не выявлено конкретных факторов риска формирования меланомы слизистой оболочки, следовательно, не существует точного представления о патогенетических основах ее развития. В мировой литературе отмечается роль генетических изменений внутриклеточных сигнальных путей. Недавние данные свидетельствуют о повышенной экспрессии белка c-KIT при меланоме слизистой оболочки, которая может быть зарегистрирована более чем в 80 % случаев [4].

Рекомендации по лечению пациентов с меланомой слизистой оболочки основаны на небольших ретроспективных исследованиях. Трудность своевременной диагностики уретральной меланомы связана со скрытой локализацией первичного злокачественного процесса, что также может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения.

Клинический случай

Пациент Н., 58 лет, в октябре 2019 г. обратился в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с июня 2019 г., когда впервые отметил появление прерывистых кровотечений из уретры. В августе 2019 г. при выполнении уретроцистоскопии по месту жительства была обнаружена опухоль темного цвета в области наружного отверстия уретры на протяжении 1,5 см, распространяющаяся до уровня ладьевидной ямки. В мочевом пузыре патологических образований не наблюдалось. Новообразование уретромеатуса было удалено. При выполнении гистологического анализа были выявлены солидные комплексы атипичных клеток, соответствующие лимфоме.

При пересмотре гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии была выявлена пигментная меланома невусоподобного типа. При осмотре вокруг отверстия уретры отмечалась темно-коричневая пигментация размером 3 × 2 мм, оцененная как клинически продолженный рост опухоли. Поражений кожных покровов, подозрительных в отношении злокачественных новообразований, не обнаружено. По данным спиральной компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза метастатического распространения процесса не отмечено.

В отделении онкоурологии 14 октября 2019 г. пациенту была выполнена резекция уретры с удалением опухольсодержащего сегмента длиной 3 см (рис. 1, 2). Результат гистологического исследования: узловая пигментная меланома толщиной 2 мм с инвазией в слизистую оболочку и подслизистый слой, отсутствие элементов опухоли в краях резекции. Пациенту было показано наблюдение каждые 3 мес. В течение 4 мес данных о рецидиве и прогрессировании заболевания не получено.



Рис. 1. Ушитая головка после резекции опухольсодержащего фрагмента уретры

Fig. 1. Sutured head after resection of the tumor-containing fragment of urethra



Рис. 2. Резецированный фрагмент уретры с опухолью

Fig. 2. Resected fragment of the urethra with a tumor

В феврале 2020 г. при контрольном ультразвуковом исследовании было отмечено увеличение одного из паховых лимфатических узлов слева до $2,1 \times 1,4$ см. При осмотре в области внутреннего листка крайней плоти визуализировалось образование размером $1,0 \times 0,5$ см. Результат цитологического исследования подтвердил рецидив меланомы. Гистологическое заключение биопсийного материала левого пахового лимфатического узла: метастаз пигментной меланомы, невусоподобный вариант.

Больному 5 марта 2020 г. было выполнено удаление опухоли, пахово-бедренная лимфаденэктомия слева. Результат гистологического исследования: рецидив узловой невусной меланомы с низким содержанием пигмента, глубиной инвазии по Кларку III стадии, по Бреслоу 2 мм. В глубоком и периферических краях резекции элементов опухоли не обнаружено. В 1 из 2 удаленных паховых лимфатических узлов – субтотальный метастаз меланомы. В 3 из 8 удаленных лимфатических узлов бедренной клетчатки – метастазы меланомы (в 2 из них – микрометастазы) (рис. 3, 4). В соответствии с решением консилиума, больному была рекомендована иммунотерапия

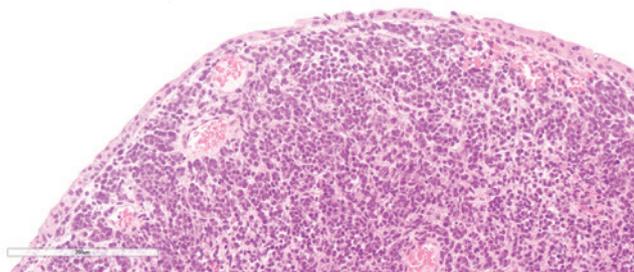


Рис. 3. Рецидив узловой невусной меланомы с низким содержанием пигмента, глубиной инвазии по Кларку III стадии, по Бреслоу 2 мм
Fig. 3. Recurrent nodular nevus melanoma with low pigment level; depth of invasion: Clark level III invasion, Breslow depth – 2 mm

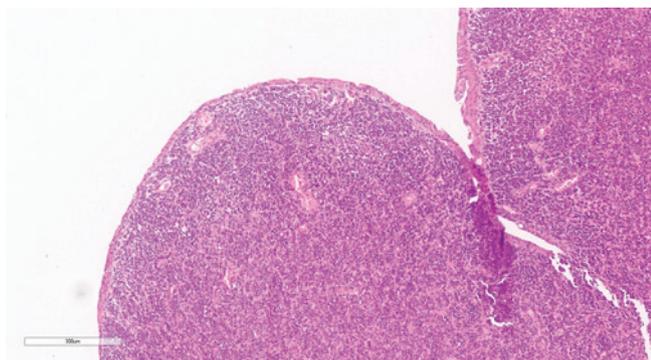


Рис. 4. В глубоком и периферических краях резекции элементов опухоли не обнаружено
Fig. 4. No tumor elements in the deep and peripheral resection margins

При плановом обследовании в сентябре 2020 г. в области меатуса, на дорсальной и вентральной поверхностях полового члена под головкой были отмечены множественные подкожные темно-коричневые образования до 1 см в диаметре, клинически оцененные как рецидив опухоли. Патологических образований в области послеоперационного рубца в правой паховой области не обнаружено. При выполнении уретроцистоскопии на 7 см от наружного отверстия уретры выявлен опухолевый процесс размером до 0,5 см. При проведении тубуса выполнено его удаление, материал отправлен на гистологическое исследование. В биоптате верифицирована меланوما невусного типа с низким содержанием пигмента. При спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза отдаленного метастазирования не выявлено. Полученные данные свидетельствовали о рецидиве процесса на фоне иммунотерапии.

Больному 28 октября 2020 г. была выполнена операция в объеме резекции полового члена. Результат гистологического исследования: морфологическая картина характерна для узловой меланомы слизистой оболочки уретры 0,4 см в диаметре из клеток эпителиоидного и невусного типа с низким содержанием пигмента без изъязвления, распространяющаяся на головку и резецированную часть тела полового члена, с инвазией в губчатое тело, кавернозные тела и просветы лимфатических сосудов. Признаков перинеуральной инвазии и инвазии в кровеносные сосуды не обнаружено. В крайней плоти признаков опухолевого роста не отмечено. В крае резекции признаки злокачественного роста (рис. 5, 6).

С учетом положительного края резекции больному предложено оперативное вмешательство в объеме экстирпации полового члена, от которого пациент отказался. Пациенту рекомендовано проведение иммунотерапии интерфероном α 3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю в течение 12 мес.

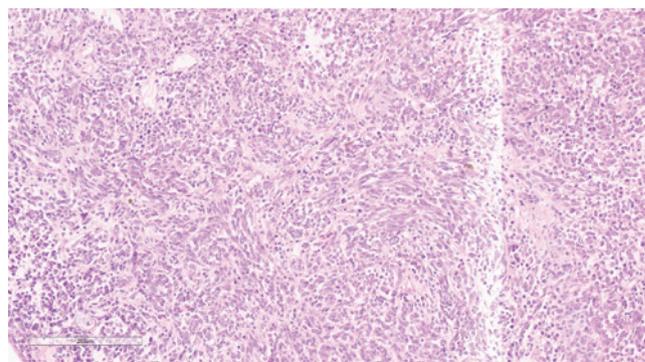


Рис. 5. Узловая меланوما слизистой оболочки уретры из клеток эпителиоидного и невусного типа с низким содержанием пигмента без изъязвления
Fig. 5. Nodular melanoma of the urethral mucosa composed of epithelioid and nevus cells with low pigment level and no ulceration

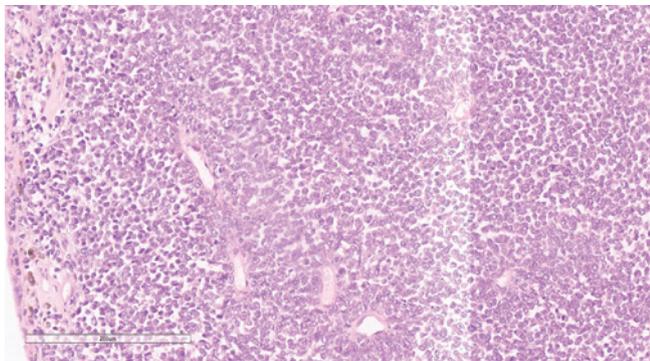


Рис. 6. В крае резекции признаки злокачественного роста
 Fig. 6. No signs of tumor growth in the resection margin

На февраль 2021 г. у больного наблюдается клиническая ремиссия.

Обсуждение

Первичная меланома мочеиспускательного канала является редкой злокачественной опухолью, составляющей около 2,8 % от числа меланом слизистых оболочек и менее 1 % от общего числа меланом, причем в 3 раза чаще они встречаются у женщин [2, 4, 9]. Меланома слизистой оболочки отличается от меланомы кожи в отношении факторов риска, клинико-морфологических характеристик опухоли и ответа на проводимую терапию. Существует предположение, согласно которому первичные меланомы слизистой оболочки образуются путем миграции меланобластов, возникающей в результате эпителиально-мезенхимального перехода клеток нервного гребня [10]. Четких предрасполагающих факторов риска этого заболевания не выявлено.

Молекулярный профиль меланомы слизистой оболочки обладает отличительными особенностями. В то время как активирующие мутации в онкогене *BRAF* при меланоме кожи наблюдаются в 50–60 % случаев, их распространенность при меланоме слизистой оболочки составляет менее 10 %. Частота обнаружения aberrаций в гене *c-KIT* варьирует в более высоких пределах при локализации первичного очага в области слизистых оболочек [11]. В представленном клиническом случае у пациента наблюдалось отсутствие мутаций в данных онкогенах.

По данным литературы, дистальный отдел уретры, особенно наружное отверстие, является наиболее частым местом возникновения меланомы мочевыводящих путей, проксимальный отдел уретры задействован лишь в 20 % случаев [12, 13].

На ранних стадиях первичная меланома уретры обычно характеризуется отсутствием специфических признаков, что приводит к поздней диагностике и снижению эффективности проводимого лечения [14]. Из-за низкой встречаемости меланомы слизистой оболочки, бедной клинической симптоматики, а также

уникальности формирования в скрытых анатомических локализациях, понимание этой категории злокачественных новообразований и их оптимальной терапии остается ограниченным. В связи с этим в настоящее время не установлены рекомендации по системе стадирования и не разработана стандартизированная тактика лечения первичной меланомы уретры у мужчин, что затрудняет ведение пациентов с данной нозологией. Для прогнозирования и оперативного планирования может быть применена как система TNM Американского объединенного комитета по раку, так и система стадирования Левина [7, 15].

Хирургическое вмешательство в объеме резекции уретры или уретерэктомии является основным этапом лечения при меланоме мочеиспускательного канала [4]. По данным мировой литературы, большинство первичных меланом слизистой оболочки характеризуется возникновением множественных местных рецидивов, а частичная уретерэктомия не обеспечивает локальный контроль над заболеванием, поэтому многие специалисты отдают предпочтение радикальному хирургическому вмешательству [13]. Однако, несмотря на высокую частоту локальных рецидивов, агрессивная резекция не обеспечивает улучшения отдаленных результатов [16]. На сегодняшний день не установлен оптимальный край резекции, а обобщенные данные систематических обзоров рекомендуют отступ 2,5 см при иссечении опухоли, ограниченной подслизистым слоем [17].

Биопсия сторожевого лимфатического узла благодаря высокой диагностической точности доказала эффективность при меланоме кожи определенной толщины, поэтому может быть полезна для установления стадии первичной меланомы уретры [18]. В некоторых публикациях авторы рекомендуют также проведение биопсии сторожевого лимфатического узла у всех пациентов с меланомой полового члена без клинически определяемых лимфатических узлов [19]. Пациентам с подтвержденными метастазами в паховых лимфатических узлах показана подвздошно-паховая лимфодиссекция [20].

Несмотря на уникальную опухолевую биологию меланомы слизистой оболочки, системная терапия первичной меланомы мочеиспускательного канала основывается на опыте лечения меланомы кожи. В соответствии с данными некоторых исследований ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, одобренные в последние годы, имеют низкий уровень ответа при меланоме слизистых оболочек [21]. В приведенном клиническом случае в связи с отсутствием активирующих мутаций в генах *BRAF* и *c-KIT* пациенту была назначена иммунотерапия, на фоне которой наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, что в очередной раз подтверждает результаты большинства исследований. Тем не менее вопрос об эффективности

существующих стандартов иммунотерапии в отношении первичной меланомы слизистых оболочек остается открытым.

Заключение

Постановка диагноза первичной меланомы уретры вызывает значительные трудности, связанные с низкой частотой встречаемости данного злокачественного новообразования в слизистой оболочке мочеиспускательного канала у мужчин, а также со скудностью клинической симптоматики на ранней стадии заболевания.

Уникальность мутационного статуса, редкость возникновения целевых активирующих мутаций, нестабильный ответ на иммунотерапию диктуют необходимость проведения рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность различных диагностических и терапевтических методов. Представленный клинический случай обладает практической значимостью, поскольку является важным упоминанием о первичной меланоме уретры у мужчин и может послужить основой для разработки стандартизированной тактики ведения и лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. P. 24. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>.
- Носов А.К., Петров С.Б., Гафтон Г.И. и др. Меланома полового члена и уретры: обзор литературы и наблюдения из практики. *Онкоурология* 2017;13(2): 113–20. [Nosov A.K., Petrov S.B., Gafton G.I. et al. Melanoma of the penis and urethra: literature review and observations from clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):113–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-113-120.
- Van Geel A.N., den Bakker M.A., Kirkels W. et al. Prognosis Of Primary Mucosal Penile Melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology* 2007;70(1):143–47. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.039.
- Yde S.S., Sjoegren P., Heje M., Stolle L.B. Mucosal melanoma: a literature review. *Curr Oncol Rep* 2018;20(3):28. DOI: 10.1007/s11912-018-0675-0.
- Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83(8):1664–78. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g.
- Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):828–34. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.06.017.
- Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9(10):973–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70254-7.
- El-Safadi S., Estel R., Maysers P., Muenstedt K. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5):935–43. DOI: 10.1007/s00404-013-3130-3.
- Mihajlovic M., Vlajkovic S., Jovanovic P., Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):739–53.
- Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):366–75. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.
- Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353(20):2135–47. DOI: 10.1056/NEJMoa050092.
- Ander H., Esen T., Tellaloglu S., Uysal V. Successful management of malignant melanoma of male urethra with local excision and adjuvant radiochemotherapy. *Prog Clin Biol Res* 1991;370:379–83.
- Гриднева Я.В. Меланома уретры. *Онкоурология* 2005;1(3):66–70. [Gridneva Ya.V. Urethral melanoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2005;1(3):66–70. (In Russ.)].
- Katz E.E., Suzue K., Wille M.A. et al. Primary malignant melanoma of the urethra. *Urology* 2005;65(2):389. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.002.
- Levine R.L. Urethral cancer. *Cancer* 1980;45 Suppl 7:1965–72. DOI: 10.1002/cncr.1980.45.s7.1965.
- Carr M.J., Sun J., Spiess P.E., Zager J.S. Advances in the management of genitourinary melanomas. *AME Med J* 2019;4:41. DOI: 10.21037/amj.2019.11.03.
- Papeš D., Altarac S. Melanoma of the female urethra. *Med Oncol* 2013;30(1):329. DOI: 10.1007/s12032-012-0329-2.
- Doepker M.P., Zager J.S. Sentinel lymph node mapping in melanoma in the twenty-first century. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24(2):249–60. DOI: 10.1016/j.soc.2014.12.004.
- Beger J., Hansel G., Kronert C. et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol* 2013;52(2):220–30. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05706.x.
- Stillwell T.J., Zincke H., Gaffey T.A., Woods J.E. Malignant melanoma of the penis. *J Urol* 1988;140(1):72–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)41490-x.
- Watanabe K., Hasegawa G., Kashima K. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report. *Urol Case Rep* 2021;34:101493. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101493.

Вклад авторов

О.К. Бондаренко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.Н. Шевченко: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
 В.К. Хван: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
 Т.О. Лаптева, Д.А. Швырев: анализ полученных данных.

Authors' contributions

O.K. Bondarenko: developing of the research design, reviewing of publications on the topic, article writing;
 A.N. Shevchenko: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing;
 V.K. Khvan: analysis of the obtained data, article editing, data interpretation;
 T.O. Lapteva, D.A. Shvyrev: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.К. Бондаренко / O.K. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-9543-4551>

А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

Т.О. Лаптева / T.O. Lapteva: <https://orcid.org/0000-0002-6544-6113>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 25.10.2021. **Принята к публикации:** 24.11.2021.

Article submitted: 25.10.2021. **Accepted for publication:** 24.11.2021.

Левосторонняя аппендикуретеропластика у пациентов онкологического профиля

А.К. Носов, Д.И. Румянцева, Э.М. Мамижев, П.А. Лушина, Н.А. Щекутеев, М.В. Беркут

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Мочеточник представляет собой уникальную трубчатую структуру человеческого организма, чрезвычайно чувствительную к экзогенным воздействиям, состояние которой напрямую влияет на почечную функцию. Одной из наиболее трудных проблем, требующих неординарного хирургического подхода, в урологии остается повреждение мочеточника. Протяженные стриктуры и облитерации мочеточников различного генеза при отсутствии своевременного лечения сопровождаются необратимыми изменениями верхних отделов мочевыводящей системы и паренхимы почек. Обструктивная уретеропатия с трансформацией стенки мочеточника, лоханки и гибелью паренхимы почки в случае онкологической патологии обусловлена непосредственно самим заболеванием и/или его инвазивным ростом или осложнением вариантов лечения данной патологии. Таким образом, определение показаний и алгоритмов в выборе реконструктивной методики восстановления мочеточника является острой проблемой в урологической, особенно в онкоурологической практике.

Ключевые слова: пластика мочеточника, уретеропластика, аппендикс, ятрогения, мочеточник

Для цитирования: Носов А.К., Румянцева Д.И., Мамижев Э.М. и др. Левосторонняя аппендикуретеропластика у пациентов онкологического профиля. Онкоурология 2022;18(1):127–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-127-135.

Left-sided flap transposition of the appendix for urethroplasty in oncurology

A.K. Nosov, D.I. Rumyantseva, E.M. Mamizhev, P.A. Lushina, N.A. Shchekuteev, M.V. Berkut

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

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

The ureter is a unique tubular structure, extremely sensitive to exogenous influences and directly affects to renal function. The injuries of the ureter remain one of the most difficult problems requiring an extraordinary surgical approach in urology. Extended strictures and obliterations of the ureters of various origins in the absence of timely treatment are accompanied by irreversible changes in the upper urinary system and renal parenchyma. Obstructive uroteropathy with transformation of the ureter wall, pelvis and kidney parenchyma in the case of oncology disease is caused directly by the tumor itself or invasive growth or complication of treatment. Therefore, the determination of indications and algorithms for ureteral reconstruction are cornerstone problem in urology daily practice.

Key words: urethroplasty, appendix, iatrogenic injury, ureter

For citation: Nosov A.K., Rumyantseva D.I., Mamizhev E.M. et al. Left-sided flap transposition of the appendix for urethroplasty in oncurology. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):127–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-127-135.

Введение

Локализация и степень травм мочеточника у пациентов онкологического профиля варьируют в зависимости от типа злокачественного новообразования и модальности лечения. С учетом анатомического расположения моче-

точника и близости к другим органам в малом тазу дистальный отдел мочеточника особенно подвержен ятрогенным повреждениям во время хирургических вмешательств или дистанционной лучевой терапии. Причины дефектов мочеточника (ДМ) достаточно разнообразны.

Тупая травма экзогенного характера с разрывом мочеточника составляет до 25 % случаев [1–3]. Первичное злокачественное поражение мочеточника встречается реже [4, 5]. Гораздо чаще происходит сдавление мочеточников извне опухолевыми массами забрюшинного пространства без непосредственного врастания в стенку мочеточника [6–8]. Однако лидирующее место среди причин поражения мочеточника продолжают занимать ятрогенные повреждения: 2/3 из них встречаются при гинекологических вмешательствах, что объясняется интимным прилеганием маточных сосудов к мочеточникам; повреждения при урологических операциях составляют лишь 14 % наравне с хирургическим лечением органов брюшной полости [9]. Обструктивные изменения дистальных отделов мочеточников, обусловленные лучевой терапией в рамках лечения онкогинекологической и онкоурологической патологий, по разным данным, составляют до 34 % среди всех отдаленных осложнений [10–12].

В мировой практике представлен широкий спектр возможностей касательно пластики мочеточников. Выбор хирурга в пользу того или иного варианта пластики зависит от локализации ДМ [13]: нижняя, средняя или верхняя треть мочеточника; от протяженности дефекта: при ДМ <1 см рационально использовать метод эндоскопической эндоуретеротомии или баллонной дилатации [13, 14]; при протяженности 1–3 см, как правило, удается провести резекцию мочеточника с формированием анастомоза по типу «конец-в-конец» [14]; ДМ >3 см, сопровождающийся значительным диастазом при резекции последнего, требует иного подхода с использованием большего количества трансплантационного материала (участок тонкого кишечника, маточная труба, лоскут мочевого пузыря).

В ретроспективном исследовании G.W. Lim и соавт. показана эффективность баллонной дилатации мочеточников при протяженности дефекта <2 см (отношение шансов (ОШ) 0,751; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,634–0,901; $p = 0,030$). Среди 102 пациентов в 60 % случаев были достигнуты относительно успешные результаты, однако впоследствии в 39,2 % случаев выявлен рецидив стриктуры мочеточника [15].

В метаанализе T. Suttle и соавт. представлены результаты лечения 4756 пациентов в 6 исследованиях, проведено сравнение частоты развития осложнений после уретероуретеростомии и уретеронеоцистостомии у пациентов при трансплантации почек. Общие осложнения были одинаковыми в обеих группах (ОШ 1,22; 95 % ДИ 0,9–1,65), как и частота мочевого затека и свищей (ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,17–3,64) и гематурии (ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,001–4,84). Стриктуры, непроходимость и камнеобразование чаще встречались после уретероуретеростомии (ОШ 0,63; 95 % ДИ 0,45–0,88), тогда как пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ОШ 6,82; 95 % ДИ 1,68–27,61) и инфекция мочевыводящих

путей (ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,3–4,03) чаще наблюдались после уретеронеоцистостомии [16]. Таким образом, обе процедуры можно рассматривать как приемлемые для формирования анастомозов мочеточника при незначимом диастазе.

Широкое распространение в хирургической урологической практике получили несколько вариантов операций. При дистальных реконструкциях широко используется методика Boari flap, в ходе которой утраченный участок мочеточника замещается лоскутом мочевого пузыря [17]. Данная пластика часто дополняется фиксацией мочевого пузыря к поясничной мышце по типу Psoas hitch, что снижает натяжение анастомоза [13, 18–20]. По данным крупного исследования по лечению стриктур и облитераций тазового отдела мочеточника после проведенной лучевой терапии у 192 пациентов с 2007 по 2015 г. на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина выполнение операции Боари целесообразно при стриктурах мочеточника от 4 до 15 см [10]. При этом использование антирефлюксных методик (операции Коэна, Политано–Лидбеттера и Лич–Грегуара) не оказывает значимого влияния на результаты лечения. Число пациентов с развитием пиелонефрита в группе защиты составило 6,66 % ($n = 3$) против 18,36 % ($n = 18$) ($p > 0,05$). Развитие же пузырно-мочеточникового рефлюкса произошло только в группе без антирефлюксной защиты и составило 5,1 % ($n = 5$), но не было статистически значимым ($p > 0,05$).

При обширном поражении тазового отдела мочеточника проводится реконструкция в модификации R. Demel (1924), которая позволяет заместить сразу среднюю и нижнюю трети мочеточника за счет лоскута стенки мочевого пузыря. Наиболее популярным вариантом пластики протяженного ДМ является замещение его кишечным трансплантатом – уретеропластика по Yang–Monti (1993) [21, 22]. Методика предполагает формирование ретубуляризованного в поперечном направлении трансплантата из короткого кишечного сегмента с сохранением брыжейки и созданием адекватного просвета для пассажа мочи. Преимущества данной методики – доступность кишечного материала и возможность замещения участка мочеточника на любом протяжении. Однако не решен вопрос послеоперационных осложнений в виде пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса с развитием гидронефроза и прогрессирующим снижением почечной функции [23]. Долгосрочные наблюдения подтвердили возможность использования толстого кишечника в качестве трансплантата, но не всегда, особенно с учетом комплексного подхода к лечению онкологических пациентов [24]. Так, в исследовании S.A. Armatys и соавт., в которое с 1989 по 2007 г. был включен 91 пациент с подвздошной пластикой мочеточника, частота отдаленных осложнений составила 9,9 % (3,3 % стриктур

мочеточника ($n = 3$) и 6,6 % фистул мочеточника ($n = 6$)), и кишечная пластика была признана рациональной методикой, но только у тщательно отобранных пациентов [25].

В качестве альтернативного материала для реконструкции мочеточника R.J. Voxer и соавт. предложено использовать маточную трубу [21, 26]. Методика имеет ряд преимуществ ввиду тубулярного строения имплантата, сопоставимого с мочеточником диаметра маточной трубы, однако ограничена женской популяцией и потенциальным риском бесплодия у женщин репродуктивного возраста. В современной отечественной литературе встречаются публикации по применению буккальной пластики мочеточника [27–29]. Буккальная слизистая оболочка обладает прекрасными пластическими свойствами благодаря значительной эластичности, высокой стойкостью к влиянию внешних факторов среды и ограниченной склонностью к образованию рубцов, а также считается наиболее щадящим вариантом аутопластики [30]. По данным последних исследований, различные варианты буккальной пластики обладают удовлетворительными результатами и относительно низкой частотой послеоперационных осложнений, но отсутствие мышечного слоя в сформированном трансплантате является риском его дальнейшей дилатации и развития осложнений со стороны почек [31, 32]. Обе методики – буккальная и трубная пластика – могут быть использованы при диастезе не более 3–4 см.

Возможности использования аппендикулярного отростка в пластической урологии

Высокий интерес продемонстрирован к аппендикулярному отростку (АО) как возможному материалу для трансплантата. Первая экспериментальная пластика мочеточника червеобразным отростком принадлежит итальянскому хирургу Giannettasio (1901), а также 2 немецким хирургам Franke (1909) и Rydygiel (1903), чьи работы были включены в обзор литературы А.Е. Melnikoff в 1912 г. [33]. В 1917 г. аппендикс был успешно использован российским хирургом В.А. Оппелем у пациента со стриктурой мочеточниково-пузырного сегмента в целях создания анастомоза между мочеточником и АО для сброса мочи в кишечник. Первые аппендикопластики для непосредственного восстановления проходимости мочеточника в нашей стране были выполнены А.М. Терпигорьевым и А.Е. Соловьевым в 1975 г. и имели неоднозначные результаты [34, 35].

P. Mitrofanoff внедрил использование АО при гетеротопической уродеривации, при которой аппендикс обеспечивал оптимальный механизм для удержания мочи у пациентов с континентными мочевыми резервуарами [36, 37]. В совокупности большинство современных исследований сходятся на том, что достоинства

червеобразного отростка относительно других материалов обусловлены его тубулярным строением, схожим диаметром с мочеточником, достаточной перистальтической активностью, отсутствием чрезмерной абсорбции хлорида натрия и мочи за счет небольшой поверхности слизистого слоя [2, 4, 19, 38–40]. Однако, несмотря на более чем вековую историю в пластической урологии, аппендикс остается редкой опцией в арсенале хирурга.

Анатомо-топографическое обоснование использования аппендикулярного отростка в пластической урологии

Впервые червеобразный отросток описал итальянский врач и анатом Verengario da Capri в 1521 г., однако еще в 1492 г. художник и ученый Леонардо да Винчи сделал первый анатомический рисунок отростка (рис. 1) [41].

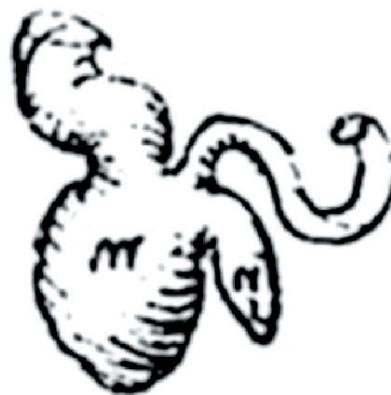


Рис. 1. Аппендикс. Рисунок Леонардо да Винчи, 1492 г.
Fig. 1. Appendix. Drawing by Leonardo da Vinci, 1492

Аппендикс представляет собой узкую кишечную трубку и обладает высокой подвижностью за счет интраперитонеального покрытия брюшиной, чья дупликатура образует брыжейку – мезоаппендикс, содержащий сосудисто-нервный пучок [42]. Отмеченные качества червеобразного отростка играют принципиальную роль при осуществлении пластических маневров. Дискутабельным остается вопрос о возможностях перистальтики АО. Являясь продолжением слепой кишки и имея схожее строение стенки [6], аппендикс обладает определенной перистальтической активностью, направленной от верхушки к просвету слепой кишки, подобное свойство можно в перспективе использовать для профилактики развития мочеточниково-лоханочного рефлюкса [43].

При мобилизации илеоцекальной области особое внимание необходимо уделить локальному кровоснабжению слепой кишки и прицельно АО, представленному передней и задней слепокишечными ветвями подвздошно-кишечной артерии, которая, в свою очередь,

является конечной ветвью верхней брыжеечной артерии [44, 45]. Задняя слепокишечная артерия, проходя между листками мезоаппендикса, дает *arteria appendicularis*. Наиболее ответственный этап любой реконструктивной операции с участием АО заключается в мобилизации мезоаппендикса. Понимание анатомической специфики *a. appendicularis* позволяет избежать некроза участка слепой кишки при двойном типе кровоснабжения отростка и дает возможность сформировать достаточную сосудистую ножку. Приведенные ниже классификации имеют важное практическое значение: при двойном кровоснабжении червеобразного отростка в ходе лигирования брыжейки есть риск некроза участка слепой кишки.

Н.А. Kelly и соавт. в 1905 г. описали основные типы кровоснабжения аппендикса (рис. 2) [46]:

- *a. appendicularis* в виде одиночного сосуда питает весь отросток без прилежащей части слепой кишки (50 %);
- дистальные 4/5 отростка кровоснабжает *a. appendicularis*, проксимальная 1/5 отростка получает питание от задней слепокишечной артерии (25 %) – двойной тип кровоснабжения;
- отросток вместе с прилежащей частью слепой кишки кровоснабжается от задней слепокишечной артерии (25 %);
- петлеобразный тип кровоснабжения.

Тип ветвления *a. appendicularis* дает хирургу представление о возможностях мезоаппендикса относительно формирования достаточного сосудистого локуса для пластических манипуляций. Типы ветвления *a. appendicularis* [47]:

- магистральный (55 %): основной ствол проходит вдоль свободного края мезоаппендикса и перпендикулярно отдает от 4 до 10 ветвей, при этом аппендикс имеет нисходящее положение и максимально подвижен;
- петлистый (15 %): отросток высоко расположен и фиксирован;
- рассыпной тип (30 %) характерен для широкой брыжейки аппендикса и двойного типа кровоснабжения;
- смешанный тип (редкий).

Аппендикулярный отросток является важной частью системы мукозального иммунитета, поэтому всегда присутствует риск развития воспалительной реакции и несостоятельности швов анастомоза. В раннем послеоперационном периоде стенка аппендикса утолщается с развитием клинических признаков катарального аппендицита, однако в динамике в ряде случаев воспаление спадает, не препятствуя пассажу мочи и не приводя к несостоятельности анастомозов. Однако описанное явление требует дальнейшего изучения и патоморфологического обоснования.

Как правило, АО считается оптимальным вариантом для реконструкции дистальных отделов правого мочеточника [6, 41] ввиду близости расположения к последнему и отсутствия необходимости полной мобилизации илеоцекального угла для выполнения пластики. Анализ зарубежных публикаций с 1983 по 2021 г. показал, что частота использования отростка при пластике нижней трети составила 36 % против 22 % при пластике верхней трети и 18 % в случае срединной пластики мочеточника [1–8, 14, 19, 20, 38, 39, 42, 46]. Также упоминается о случаях тотальной замены мочеточника аппендиксом. По данным Б.К. Комякова и соавт., дистальная пластика остается наиболее часто встречающейся – до 96,2 % случаев выбора хирургов [48].

Использование аппендикса для пластики ДМ слева отличается высокой технической трудностью [19], связанной с необходимостью дополнительного перемещения аппендикса достаточной длины под брыжейкой сигмовидной кишки и прежде всего с сохранением должного кровоснабжения трансплантата.

Ограничить применение червеобразного отростка в реконструктивной хирургии могут также недостаточная длина отростка и предшествующие воспалительные заболевания илеоцекального угла в анамнезе пациента. Другая трудность связана с индивидуальными особенностями кровоснабжения отростка. Чаще всего аппендикс питается одиночным сосудом с магистральным типом ветвления [45, 49], что, как правило, бывает при нисходящем варианте отхождения отростка, но стоит опасаться двойного типа кровоснабжения с рассыпным ветвлением, так как даже при выделении

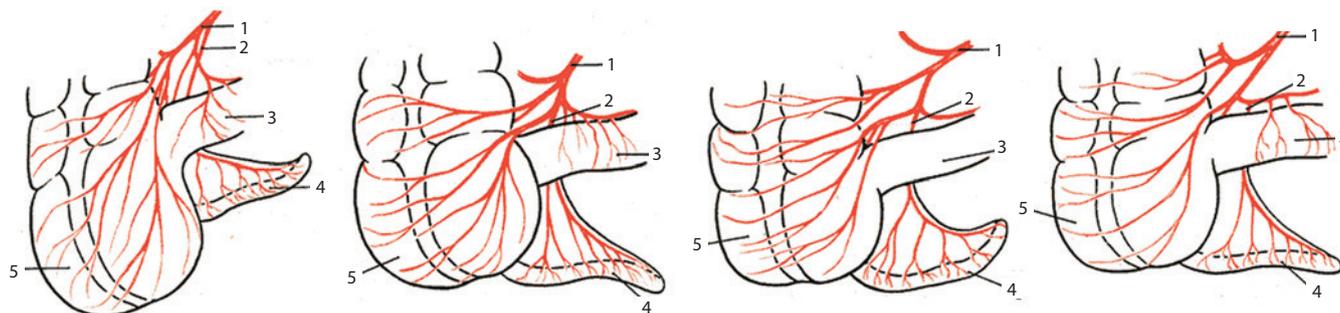


Рис. 2. Типы кровоснабжения аппендикса [50]: 1 – подвздошно-кишечная артерия; 2 – аппендикулярная артерия; 3 – подвздошная кишка; 4 – аппендикс; 5 – слепая кишка

Fig. 2. Types of blood supply and appendix [50]: 1 – ileocolic artery; 2 – appendicular artery; 3 – ileum; 4 – appendix; 5 – cecum

мезоаппендикса есть риск некроза участка слепой кишки. Возможно, что мобилизация брыжейки отростка на широком основании и учет расположения *a. appendicularis* могут дать возможность сформировать достаточно длинный лоскут брыжейки с аппендиксом для транспозиции на левый фланк брюшной полости и малого таза, однако подобный подход требует дополнительного экспериментального и морфологического обоснования.

Б.К. Комяков и соавт. в исследовании по замещению протяженных ДМ с использованием АО оценили результаты лечения с 1998 по 2012 г. 16 пациентов с различными причинами дефектов, в том числе в 3 случаях слева. Период наблюдения составил от 3 мес до 14 лет ($6,1 \pm 3,8$). Послеоперационные осложнения в виде стриктур уретероаппендиксоанастомозов справа развились у 2 (12,5 %) пациентов. В случае левосторонней пластики осложнений не было отмечено. Удовлетворительные ближайшие результаты получены у 14 (87,5 %) пациентов, в отдаленные сроки – у 100 % [48].

Ввиду различных патологических процессов в зоне ДМ, развившихся на фоне основной патологии или предшествующего лечения, визуализация стриктур мочеточников представляется достаточно затруднительной, что потенциально увеличивает риск повторной стриктуры мочеточника и развития несостоятельности швов мочеточника после реконструкции. В наибольшей серии описанных случаев аппендикопластики в России частота стриктур анастомозов составила 15,4 % [42], при этом пациенты в ходе динамического наблюдения подвергались ультразвуковой, радионуклидной диагностике и компьютерной томографии. Однако данные компьютерной томографии не всегда дают возможность адекватно оценить уровень и протяженность поражения. Поэтому сегодня существует необходимость поиска объективных методов оценки перфузии мочеточника, повышающих способность визуально идентифицировать здоровую и рубцово-измененную части мочеточника.

Собственный опыт и ближайшие результаты

Цель локального проспективного исследования типа «случай – контроль» – оценка краткосрочных клинических и функциональных результатов после пластики ДМ слева методом перемещенного АО.

Материалы и методы

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с ноября 2019 г. по май 2021 г. было проведено 24 операции по интракорпоральному замещению нижней трети ДМ слева методом лоскутной транспозиции АО на сосудистой ножке. Все пациенты подписали стандартную форму информированного добровольного согласия, одобренную локальным этическим комитетом.

Критерии включения пациентов при планировании апробации метода лечения:

- пациенты с клинически и инструментально подтвержденным ДМ любой этиологии;
- возраст более 18 лет;
- статус по шкале ECOG 0–1;
- подписанное информированное добровольное согласие;
- наличие в анамнезе онкологического заболевания, по поводу которого пациент ранее получил высокоспециализированное лечение (хирургическое, лучевую терапию, химио- и/или иммунотерапию, комбинацию методов лечения).

Критерии исключения пациентов при планировании апробации метода лечения:

- наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятие решения об участии пациента в исследовании;
- беременность или период лактации;
- наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения;
- проведенная ранее аппендэктомия;
- данные об остром аппендиците в анамнезе;
- короткий (<3 см) АО по данным компьютерной топометрии (просмотр данных компьютерной топометрии выполнялся совместно со специалистом лучевой диагностики как этап планирования операции).

Методика лоскутной транспозиции АО. В рамках настоящей апробации метода одобрен патент «Способ пластики дефекта нижней трети левого мочеточника путем лоскутной транспозиции аппендикулярного отростка». Во всех случаях выполнялся заявленный стандарт пластики. Первым этапом проводили широкую мобилизацию илеоцекального угла, отключали от купола слепой кишки аппендикс аппаратным швом Endo Gia 45 мм (рис. 3, 4). АО перемещали изоперистальтически под брыжейкой сигмовидной кишки на левую сторону после предварительной максимальной мобилизации отростка на сосудистой ножке в виде «треугольника» (рис. 5). Выполняли резекцию пораженного участка мочеточника в пределах неизменной ткани. Формировали проксимальный и дистальный анастомозы между изоперистальтически расположенным АО и концами левого мочеточника на предварительно установленном стенте 7 Fg или в случае протяженного диастаза – между концами левого мочеточника или в отсутствие дистального конца мочеточника дополнительно формировали аппендикостоанастомоз по методике Демеля (рис. 6, 7).

Всем пациентам на 3, 7 и 11-е сутки проводили компьютерно-томографическую урографию для исключения несостоятельности швов АО. Функциональные результаты оценивали методом динамической нефроцинтиграфии на 90-е сутки.

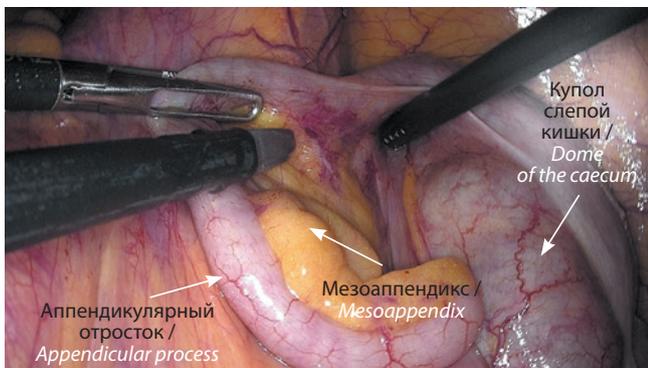


Рис. 3. Вид операционного поля, оценка протяженности аппендикса перед мобилизацией илеоцекального угла
Fig. 3. View of the surgical field, assessment of the length of the appendix before mobilization of the ileocecal angle

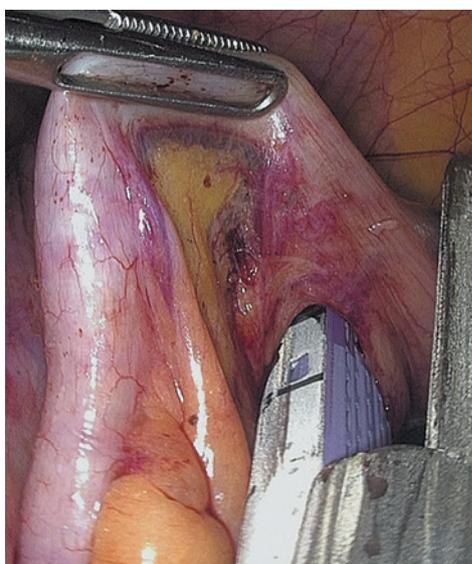


Рис. 4. Отключение от купола слепой кишки аппендикса аппаратным швом Endo Gia 45 мм. Стрелкой указано сохранение кровоснабжения аппендикса
Fig. 4. Disconnection of the appendix from the dome of the caecum with Endo Gia hardware suture 45 mm. The arrow indicates the preservation of blood supply to the appendix

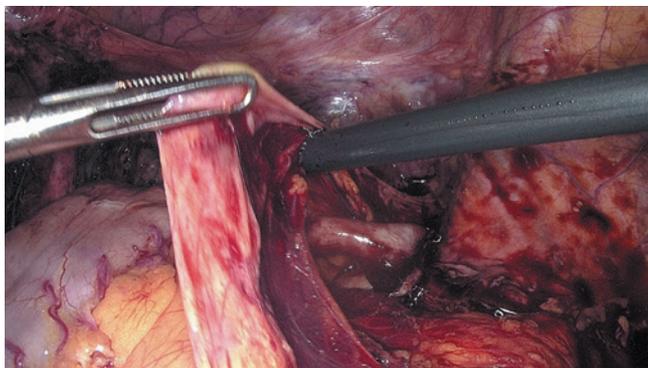


Рис. 5. Укладка аппендикса под брыжейкой сигмовидной кишки
Fig. 5. Placement of the appendix under the mesentery of the sigmoid colon

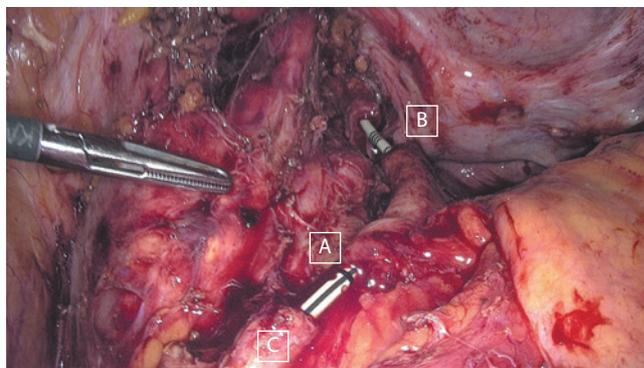


Рис. 6. Стентирование левого мочеточника и проведение стента через аппендикс. А – проксимальный конец; В – дистальный конец; С – конец мочеточника
Fig. 6. Stenting of the left ureter and passage of the stent through the appendix. A – proximal end; B – distal end; C – end of the ureter

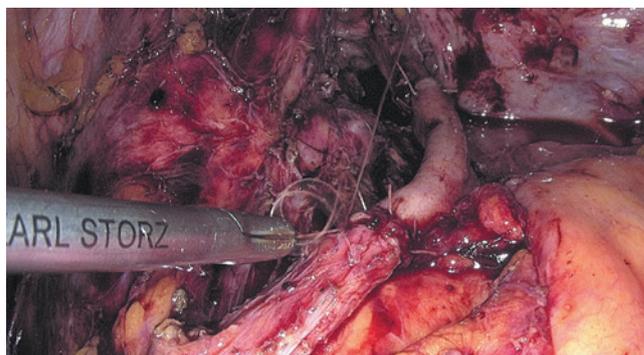


Рис. 7. Окончательный вид анастомозов между аппендиксом, мочеточником и мочевым пузырем
Fig. 7. Final view of anastomoses between appendix, ureter and bladder

Результаты

Все пациенты были женского пола. Средний возраст пациенток составил $56,3 \pm 0,3$ (43–70) года, средний индекс массы тела – $29,4 \text{ кг/м}^2$.

В 7 (29,2 %) случаях ДМ слева был обусловлен проведением дистанционной лучевой терапии, в 16 (66,6 %) – возник после ятрогенного повреждения, 1 (4,2 %) случай – мочеточниково-вагинальный свищ. Средняя протяженность ДМ слева $5,3 \pm 1,4$ см. Средняя длина брыжейки мобилизованного АО составила $9,0 \pm 2,2$ см.

Замещение мочеточника АО и лоскутом мочевого пузыря по методу Боари–Демеля выполнено в 5 (20,8 %) случаях, в 19 (79,1 %) случаях сформирован анастомоз по типу «конец-в-конец». Медиана времени до удаления мочеточникового интубатора составила $21 \pm 3,74$ дня. Ранние осложнения (<30 дней) включали катаральный аппендицит II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo ($n = 4$), рефлюкс-пиелонефрит III степени тяжести по Clavien–Dindo ($n = 3$), частичную несостоятельность АО на 29-е сутки после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 ($n = 1$). Динамическая нефросцинтиграфия выполнена 70,8 % пациенток, среднее время накопления изотопа $4,18 \pm 0,22$ мин, длительность периода полувыведения $11,36 \pm 0,45$ мин.

Выводы

Для свободной пластики ДМ слева АО предпочтительнее нисходящий вариант отхождения отростка, обеспечивающий большую длину сосудистой ножки трансплантата (средняя длина $9,0 \pm 2,2$ см, размах от 7 до 11 см). Ключевым моментом новой методики является транспозиция аппендикса под брыжейкой сигмовидной кишки, что принципиально отлично от уже представленных вариантов замещения ДМ слева, когда под брыжейкой проводится здоровая часть мочеточника. Заявляемый способ пластики нижней трети левого мочеточника с лоскутной транспозицией АО позволяет восполнить ДМ и избежать некроза трансплантата за счет сохранения кровоснабжения последнего, при этом обеспечив должный пассаж мочи.

Заключение

Анатомические и физиологические свойства аппендикса позволяют сформировать трансплантат с прочной

и близкой по строению и функции стенкой, а уникальная система кровоснабжения в виде мезоаппендикса благодаря своей подвижности делает отросток универсальным материалом для пластики как левого, так и правого мочеточника. Топографическое расположение аппендикса и второстепенная роль в работе желудочно-кишечного тракта делают его наиболее доступным пластическим материалом для большинства онкологических пациентов. Однако ввиду различных патологических процессов в зоне ДМ, развившихся на фоне основной патологии или предшествующего лечения, визуализация стриктур мочеточников представляется достаточно затруднительной, что потенциально увеличивает риск повторной стриктуры мочеточника и развития несостоятельности швов мочеточника после реконструкции. Поэтому существует необходимость поиска объективных методов оценки перфузии мочеточника, повышающих способность визуально идентифицировать здоровую и рубцово-измененную части мочеточника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dagash H., Sen S., Chacko J. et al. The appendix as ureteral substitute: a report of 10 cases. *J Pediatr Urol* 2008;4(1):14–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2007.08.004.
- Estevão-Costa J. Autotransplantation of the vermiform appendix for ureteral substitution. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1521–3. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90117-3.
- Murai R., Ushida H., Osafune T. et al. Repair of right ureteral stenosis by traumatic injury with appendiceal interposition: a case report. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2013;104(5):667–70. DOI: 10.5980/jpnjuro.104.667.
- Antonelli A., Zani D., Dotti P. et al. Use of the appendix as ureteral substitute in a patient with a single kidney affected by relapsing upper urinary tract carcinoma. *ScientificWorldJournal* 2005;5:276–9. DOI: 10.1100/tsw.2005.36.
- Goldwasser B., Leibovitch I., Avigad I. Ureteral substitution using the isolated interposed vermiform appendix in a patient with a single kidney and transitional cell carcinoma of the ureter. *Urology* 1994;44(3):437–40. DOI: 10.1016/s0090-4295(94)80112-6.
- Sohail M., Loke S.N., Sim S.K., Nik Azim N.A. Right ureteric reconstruction with vascularised interpositional appendix graft in retroperitoneal leiomyosarcoma. *Med J Malaysia* 2021;76(3):432–5.
- Yoon B.I., Hong C.G., Kim S. et al. Ureteral substitution using appendix for a ureteral defect caused by a retroperitoneal rhabdomyosarcoma in a child. *Korean J Urol* 2014;55(1):77–9. DOI: 10.4111/kju.2014.55.1.77.
- Die Goyanes A., Garcia Villanueva A., Lavalle Echavarría J.A., Cabanñas Navarro L. Replacement of the left ureter by autograft of the vermiform appendix. *Br J Surg* 1983;70(7):442–3. DOI: 10.1002/bjs.1800700718.
- Dobrowski Z., Kusionowicz J., Drewniak T. et al. Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland. *BJU Int* 2002;89(7):748–51. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02720.x.
- Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Качмазов А.А. и др. Оперативное лечение стриктур нижней трети мочеточника после лучевой терапии органов малого таза. *Онкоурология* 2016;12(3):68–73. [Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kachmazov A.A. et al. Surgical treatment of the stricture of the lower third of ureter after radiation therapy of pelvic organs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(3):68–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-68-73.
- Кан Я.Д. Урологические осложнения лучевой терапии злокачественных новообразований органов таза. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989. [Kan Ya.D. Urologic complications in the radiation therapy of malignant tumors of pelvic organs. Thesis of dis. ... of the doctor of medicine. Moscow, 1989. (In Russ.)].
- Elliott S.P., Malaeb B.S. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *World J Urol* 2011;29(1):35–41. DOI: 10.1007/s00345-010-0603-x.
- Wang J., Xiong S., Fan S. et al. Appendiceal onlay flap ureteroplasty for the treatment of complex ureteral strictures: initial experience of nine patients. *J Endourol* 2020;34(8):874–81. DOI: 10.1089/end.2020.0176.
- Subirá Ríos D., Herranz Amo F., Durán Merino R. et al. Tratamiento de la estenosis ureteral con apéndice vermiforme [Treatment of ureteral stenosis with vermiform appendix (In Spanish)]. *Actas Urol Esp* 2001;25(5):388–92. DOI: 10.1016/s0210-4806(01)72637-x.
- Lim G.W., Yu Y.D., Choi K.H. et al. Retrograde balloon dilation as a therapeutic option for post-gynecologic surgery ureteral stricture followed by ureteroureterostomy: a comparative study regarding stricture length. *Yeungnam Univ J Med* 2018;35(2):179–86. DOI: 10.12701/yujm.2018.35.2.179.
- Suttle T., Fumo D., Baghmanli Z. et al. Comparison of urologic complications between ureteroneocystostomy and ureteroureterostomy in renal transplant: a meta-analysis. *Exp Clin Transplant* 2016;14(3):276–81. DOI: 10.6002/ect.2015.0161.
- Henderson D.S. Boari's operation: reimplantation of the ureter in the bladder utilizing a bladder flap. *Urol Cutaneous Rev* 1951;55(2):80–3.
- Zimmerman I.J., Precourt W.E., Thompson C.C. Direct uretero-cystoneostomy with the short ureter in the cure of ureterovaginal fistula. *J Urol* 1960;83:113–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)65671-4.

19. Shen X., Xv M., Liu G. et al. Ureteral replacement with appendix in a pediatric group: a report of two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22(4):329–31. DOI: 10.1055/s-0032-1313335.
20. Yarlagadda V.K., Nix J.W., Benson D.G., Selph J.P. Feasibility of intracorporeal robotic-assisted laparoscopic appendiceal interposition for ureteral stricture disease: a case report. *Urology* 2017;109:201–5. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.017.
21. Boxer R.J., Fritzsche P., Skinner D.G. et al. Replacement of the ureter by small intestine: clinical application and results of the ileal ureter in 89 patients. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1978;70:99–102.
22. Ali-el-Dein B., Ghoneim M.A. Bridging long ureteral defects using the Yang-Monti principle. *J Urol* 2003;169(3):1074–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000050151.66653.cc.
23. Tangho E.A. A case against incorporation of bowel segments into the closed urinary system. *J Urol* 1975;113(6):796–802. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59582-8.
24. Lazica D.A., Ubrig B., Brandt A.S. et al. Ureteral substitution with reconfigured colon: long-term followup. *J Urol* 2012;187(2):542–8. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.156.
25. Armatys S.A., Mellon M.J., Beck S.D.W. et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol* 2009;181(1):177–81. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.019.
26. Duncan R.E., Evans A.T. Fallopian tube as ureteral substitute in a living donor renal allograft. *Br J Urol* 1975;47(3):300. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb03969.x.
27. Mungadi I.A., Ugboko V.I. Oral mucosa grafts for urethral reconstruction. *Ann Afr Med* 2009;8(4):203–9. DOI: 10.4103/1596-3519.59572.
28. Menegola C., Tavares P.M., Batezini N.S. et al. Laparoscopic ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal ureteral stenosis: a step by step video. *Int Braz J Urol* 2020;46(6):141–2. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0830.
29. Naude J.H. The natural history of ureteric Bilharzia. *Br J Urol* 1984;56(6):599–601. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1984.tb06125.x.
30. Bryk D.J., Yamaguchi Y., Zhao L.C. Tissue transfer techniques in reconstructive urology. *Korean J Urol* 2015;56(7):478–86. DOI: 10.4111/kju.2015.56.7.478.
31. Катибов М.И., Поляков Н.В., Кешисhev Н.Г. и др. Использование буккального графта при стриктурах мочеточника. *Урология* 2018;(1):138–42. [Katibov M.I., Polyakov N.V., Keshishev N.G. et al. Use of buccal graft for the management of ureteral strictures. *Urologiya = Urologia* 2018;(1):138–42. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2018.1.138-142.
32. Катибов М.И., Богданов А.Б., Довлатов З.А. Буккальная уретеропластика: обновленная версия обзора литературы 2020. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;(3):118–23. [Katibov M.I., Bogdanov A.B., Dovlatov Z.A. Buccal urethroplasty: 2020 literature review update. *Экспериментальная и клиническая урология = Experimental and Clinical Urology* 2020;(3):118–23. (In Russ.)]. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123.
33. Melnikoff A.E. Sur le remplacement de l'uretère par anse isolée de l'intestin grêle [On the replacement of the urethra by isolated loop of the small intestine (In French)]. *Rev Clin Urol* 1912;1:601.
34. Терпигорьев А.М., Буйлов В.М. Пластика правого мочеточника червеобразным отростком. *Урология и нефрология* 1983;(1):58–9. [Terpigoriev A.M., Buylov V.M. Plastic surgery of the right ureter with the appendix. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology* 1983;(1):58–9. (In Russ.)].
35. Соловьев А.Е. Пластика мочеточника червеобразным отростком у ребенка. *Хирургия* 1976;(9):136–7. [Soloviev A.E. Plastic surgery of the ureter with the appendix in a child. *Khirurgiya = Surgery* 1976;(9):136–7. (In Russ.)].
36. Wesolowski S. [Use of the appendix in the replacement of the upper segment of the ureter and its implantation into the renal pelvis (In Czech)]. *Rozhl Chir* 1961;40:358–62.
37. Mitrofanoff P. Cystostomie continentre trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques [Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder (In French)]. *Chir Pediatr* 1980;21(4):297–305.
38. Duckett J.W., Snyder H.M. Continent urinary diversion: variations on the Mitrofanoff principle. *J Urol* 1986;136(1):58–62. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)44725-2.
39. Deyl R.T., Averbeck M.A., Almeida G.L. et al. Appendix interposition for total left ureteral reconstruction. *J Pediatr Urol* 2009;5(3):237–9. DOI: 10.1016/j.jpuro.2008.11.010.
40. Adani G.L., Pravisani R., Baccarani U. et al. Extended ureteral stricture corrected with appendiceal replacement in a kidney transplant recipient. *Urology* 2015;86(4):840–3. DOI: 10.1016/j.urology.2015.06.010.
41. Meljnikov I., Radojčić B., Grebeldinger S., Radojčić N. [History of surgical treatment of appendicitis (In Serbian)]. *Med Pregl* 2009;62(9–10):489–92.
42. Komyakov B., Ochelenko V., Guliev B., Shevnin M. Ureteral substitution with appendix. *Int J Urol* 2020;27(8):663–9. DOI: 10.1111/iju.14268.
43. Richter F., Stock J.A., Hanna M.K. The appendix as right ureteral substitute in children. *J Urol* 2000;163(6):1908–12.
44. Mesrobian H.G., Azizkhan R.G. Pyeloureterostomy with appendiceal interposition. *J Urol* 1989;142(5):1288–9. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39059-6.
45. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. Том 3. М.: Медицина, 1996, 232 с. [Sinelnikov R.D. Atlas of human anatomy. Vol. 3. Moscow: Meditsina, 1996, 232 p. (In Russ.)].
46. Kelly H., Hurdon E., Saunders W. The vermiform appendix and its diseases. *The Indian Medical Gazette* 1906. DOI: 10.1097/00000441-190510000-00014.
47. Огнев Б.В. Кровеносные сосуды илеоцекальной области и червеобразного отростка. XVII Съезд российских хирургов. Л.: Ленгиз, 1925. [Ognev B.V. Blood vessels of the ileocecal region and appendix. XVII Congress of Russian Surgeons. Leningrad: Lengiz, 1925. (In Russ.)].
48. Комьяков В.К., Очеленко В.А., Стещик О.В., Николаев Н.М. Результаты аппендикoureтеропластики и операции Боари у больных с сужениями тазовых отделов мочеточников. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):100–3. [Komyakov V.K., Ochelenko V.A., Stetsik O.V., Nikolaev N.M. Results of appendicoureteroplasty and Boari operation in patients with narrowing of the pelvic ureters. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2013;8(2):100–3. (In Russ.)].
49. Valero Puerta J.A., Henriquez Blanco J., Jiménez García C. et al. Sustitución ureteral con apéndice [Ureteral replacement with appendix (In Spanish)]. *Arch Esp Urol* 1997;50(3):297–9.
50. Войленко В.Н., Меделян А.И., Омельченко В.М. Атлас операций на брюшной стенке и органах брюшной полости. М.: Медицина, 1965. 610 с. [Voylenko V.N., Medelyan A.I., Omelchenko V.M. Atlas of operations on the abdominal wall and abdominal organs. Moscow: Meditsina, 1965. 610 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.К. Носов: разработка концепции работы, разработка дизайна исследования;
Д.И. Румянцева: анализ и интерпретация результатов исследований для обзора литературы;
Э.М. Мамижев: патентный поиск литературы, разработка концепции работы;
П.А. Лушина: получение данных для анализа;
Н.А. Щекутеев: статистический анализ полученных данных;
М.В. Беркут: разработка концепции работы, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.K. Nosov: development of the concept of work, development of research design;
D.I. Rummyantseva: analysis and interpretation of research results for literature review;
E.M. Mamizhev: patent search of literature, development of the concept of work;
P.A. Lushina: formed the database;
N.A. Shchekuteev: performed analytical work with research materials;
M.V. Berkut: contribution to work concepts, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
Д.И. Румянцева / D.I. Rummyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>
Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>
П.А. Лушина / P.A. Lushina: <https://orcid.org/0000-0002-1482-6685>
Н.А. Щекутеев / N.A. Shchekuteev: <https://orcid.org/0000-0001-9625-3907>
М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 12 от 24.10.2019.

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. Protocol No. 12 dated 24.10.2019.

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

Статья поступила: 07.01.2022. **Принята к публикации:** 14.02.2022.

Article submitted: 07.01.2022. **Accepted for publication:** 14.02.2022.

Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

В настоящем обзоре представлены сведения о роли гена *TP53* в канцерогенезе рака предстательной железы, почки и мочевого пузыря за счет негативной регуляции ретротранспозонов. Белок p53 является транскрипционным фактором, управляющим экспрессией различных белок-кодирующих генов. Промоторные области эндогенных ретровирусов содержат практически идеальные сайты связывания с белком p53, который подавляет их трансляцию, а также вызывает сайленсинг ретроэлементов LINE1. Сам ген *TP53* содержит в своем составе ретротранспозоны, которые способствуют мутациям вследствие рекомбинаций. Герминальные мутации гена *TP53* при синдроме Ли-Фраумени вызывают дефицит белка p53, что ведет к активации ретроэлементов, которые, в свою очередь, вызывают потерю гетерозиготности 2-го аллеля *TP53*. Возникает порочный круг, стимулирующий геномную нестабильность и канцерогенез. Данный механизм возможен для спорадических злокачественных новообразований мочеполовой системы, при которых наиболее часто выявляют мутации *TP53*, действующие как драйверы канцерогенеза. В то же время во многих злокачественных новообразованиях обнаруживается патологическая активация ретроэлементов. Более того, порочный круг, когда дефицит онкосупрессора вызывает активацию ретроэлементов, способствующих инактивации других генов-супрессоров, специфичен не только для *TP53*. Способностью негативно контролировать экспрессию ретроэлементов характеризуются и другие гены-супрессоры, которые содержат в своем составе горячие точки инсерционного мутагенеза и сами ретротранспозоны (которые способствуют рекомбинационным событиям). Сделано предположение, что патологическая взаиморегуляция ретроэлементов и онкосупрессоров является универсальным механизмом канцерогенеза при развитии как спорадических злокачественных новообразований, так и наследственных опухолевых синдромов. Наблюдаемая в 90 % образцов рака предстательной железы хромоплексия может отражать данные события, поскольку активированные ретроэлементы в канцерогенезе способствуют развитию комплексных хромосомных перестроек.

Ключевые слова: белок p53, ген *TP53*, канцерогенез, микроРНК, онкосупрессор, ретроэлемент, транспозоны

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. Онкоурология 2022;18(1):136–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142.

Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis

R.N. Mustafin

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

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

The article presents a hypothesis about the influence of *TP53* gene on the development of prostate, kidney, and bladder cancer through negative regulation of retrotransposons. The p53 protein is a transcription factor that controls the expression of various protein-coding genes. The promoter regions of endogenous retroviruses contain almost ideal binding sites for p53, which suppresses translation of these elements and LINE1s. The *TP53* gene contains retrotransposons, which promote mutations due to recombinations. Germinal mutations of the *TP53* gene in Li-Fraumeni syndrome cause a deficiency of the p53 protein, which leads to the activation of retroelements, which, in turn, cause loss of heterozygosity of the second *TP53* allele. The result is a "vicious circle" that stimulates genomic instability and carcinogenesis. This mechanism is possible for sporadic urogenital system malignant neoplasms development, where *TP53* mutations are most often identified, acting as drivers of carcinogenesis. At the same time, pathological activation of retroelements is found in many malignant neoplasms. Moreover, the "vicious circle", when a deficiency of an oncosuppressor causes activation of retroelements that contribute to inactivation of other oncosuppressors, is characteristic not only for p53. Retroelements can be controlled by other oncosuppressor genes that contain hot spots of insertional muta-

genesis and retrotransposons (which contribute to recombination events). I suppose that pathological interregulation of retroelements and tumor suppressors is a universal mechanism of carcinogenesis in the development of sporadic malignant neoplasms and hereditary tumor syndromes. Chromoplexy observed in 90 % of prostate cancer samples may reflect these events, since activated retroelements in carcinogenesis contribute to complex chromosomal rearrangements.

Key words: p53 protein, *TP53* gene, carcinogenesis, microRNA, tumor suppressor, retroelement, transposons

For citation: Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142.

Введение

Ген-супрессор опухолей *TP53* кодирует белок p53, который является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию генов за счет присоединения к их промоторным областям. В норме активация p53 под влиянием клеточного стресса (мутации вследствие воздействия химических веществ, радиации или реактивных форм кислорода) ведет к остановке клеточного цикла и инициации апоптоза или же к клеточному старению [1]. Соматические мутации *TP53* являются самыми частыми среди всех генов-супрессоров в спорадическом канцерогенезе в онкоурологии. Их выявляют в 36,1 % образцов метастазирующего рака предстательной железы [2], в 30,8 % – хромофобного рака почки [3], в 45–58 % – уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности [4].

Частое развитие мутаций *TP53* в опухолях мочеполовой системы можно объяснить изменением метилирования промоторных областей не только белок-кодирующих генов, но и ретроэлементов [5], которые являются факторами геномной нестабильности при злокачественных новообразованиях (ЗНО) мочеполовой системы. Например, первичными драйверами прогрессирования рака предстательной железы оказались внутрихромосомные и межхромосомные структурные изменения в виде замкнутых цепей (несколько последовательных событий возникновения сложных хромосомных перестроек, представляющих собой множественные соединения разрывов, зависимые от последовательностей нуклеотидов). Число перестроек при этом варьирует от 3 до 40, с участием 6 хромосом и более. Почти 90 % образцов рака предстательной железы содержат цепи с 5 перестройками и более, а 60 % – более одной такой цепи. Такие перегруппировки формируются скоординировано и одновременно [6] и названы хромоплексией, характеризующейся также активацией онкогенов и инактивацией онкосупрессоров вследствие структурных перестроек хромосом [7]. Хромоплексия относится к хромоанагенезу, к которому относятся также хромоанасинтез и хромотрипсис. Данные явления охарактеризованы еще в 2012 г. при описании комплексных хромосомных перестроек при канцерогенезе [8]. В то же время была выявлена иницирующая роль ретроэлементов L1 и SVA в развитии хромотрипсиса [9]. Поэтому можно

предположить, что соматические мутации *TP53* инициируют канцерогенез органов мочеполовой системы путем активации ретроэлементов, которые способствуют геномной нестабильности и развитию ЗНО.

Роль ретроэлементов в канцерогенезе мочеполовой системы

Наиболее часто среди всех генов-супрессоров опухолей в ЗНО предстательной железы [2], почки [3], уротелиальной карциномы [4] обнаруживаются мутации в гене *TP53*, белковый продукт которого характеризуется негативной регуляцией ретроэлементов. Поскольку при данных типах ЗНО происходят комплексные хромосомные перестройки вследствие геномной нестабильности [6, 7], причиной которых могут служить ретроэлементы [9] (см. рисунок), необходимо более детально рассмотреть вероятные механизмы развития описанных событий.

Не менее 45 % генома человека состоит из транспозонов. К ним относятся ретроэлементы, которые перемещаются путем «копирования и вставки» с помощью обратной транскрипции собственных матричных РНК (мРНК). Около 8 % генома человека занимают эндогенные ретровирусы (endogenous retrovirus, ERV) – автономные ретроэлементы, содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeats, LTR) [10]. Ретроэлементы, не содержащие LTR (non-LTR), более распространены и включают элементы LINE1 (long interspersed elements-1, L1), которые занимают 17 % генома человека. Большинство (99,8 %) из них неактивны за счет 5'-урезания или накопленных в них мутаций. Однако сохраняется около 100 активных локусов – членов подсемейства *L1PA1* или *L1Hs* [11]. Для предотвращения ретротранспозиций L1 клетки подавляют их экспрессию различными путями: высокой плотностью метилирования цитозина в промоторах L1, подавлением трансляции мРНК DICER-зависимым способом. Кроме того, L1 содержат в своем составе сайты связывания с белком p53. Короткие 15-нуклеотидные последовательности в области промотора L1 могут напрямую связываться с p53, который подавляет транскрипцию L1 [1].

Гиперэкспрессия L1-элементов, обусловленная гипометилированием CpG динуклеотидов их промоторов,

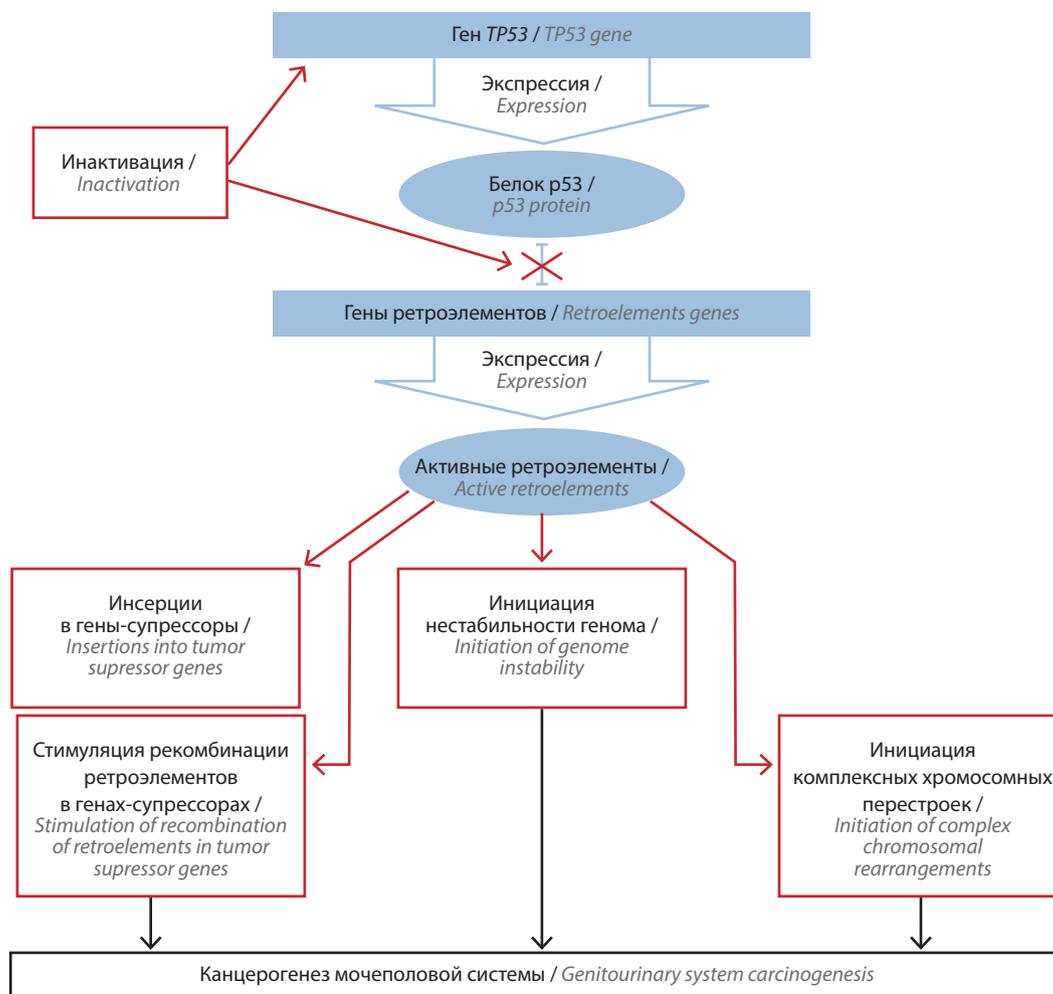


Схема взаимосвязи гена *TP53* с ретроэлементами в патогенезе злокачественных новообразований органов мочеполовой системы
 Relationship of *TP53* gene with retroelements in malignant genitourinary system neoplasms pathogenesis

является характерной чертой ЗНО мочеполовой системы [11, 12]. Например, при исследовании 2954 образцов различных опухолей в 35 % из них выявлены транспозиции, в том числе при раке мочевого пузыря (37 %), почки (78 %) и предстательной железы (53 %) [13]. Активированные ретроэлементы способствуют развитию комплексных хромосомных перестроек [14], негомологичных соединений концов [15] и опосредованной микрогомологией, индуцированной разрывами репликации [16], которые служат механизмами характерного для опухолей хромоанагенеза, выявляемого в 90 % образцов рака предстательной железы [6]. При этом инактивируются гены-супрессоры, содержащие в своем составе ретроэлементы или остатки их последовательностей. Например, в генах *TSC2* [17], *VHL* [18], *MSH2* [19], *NFI* [20], *STK11* [21] содержатся неавтономные pop-LTR ретроэлементы Alu, которые являются источниками рекомбинационных событий в данных генах при активации ретроэлементов в канцерогенезе [17–21].

Около 30 % семейных случаев синдрома Гиппеля–Линдау обусловлены крупными делециями, до 90 % точек разрывов которых расположены в областях Alu в гене *VHL* [18]. В среднем 20 % мутаций при синдроме Линча обусловлены рекомбинациями Alu-элементов, расположенных в гене *MSH2* [19]. Полиморфные последовательности Alu были выявлены в первом интроне гена *TP53* еще в 1991 г. [22]. Они вызывают частые соматические мутации в этом гене [23]. Также выявлена роль активации L1 в качестве драйверов рака предстательной железы [24]. В эксперименте на линии клеток нефробластомы было показано, что L1 способствуют формированию клона опухолевых клеток и вовлечены в патогенез рака почки [25]. Определено, что нокдаун L1 индуцирует клеточное старение в клетках почки, в то время как экспрессия L1 способствует поддержанию длины теломер в почечной карциноме [26]. Для рака мочевого пузыря характерно гипометилирование L1 с их экспрессией,

что приводит к геномной нестабильности и опухолевому росту [27]. Кроме этого, непосредственные перемещения ретроэлементов способствуют инактивации генов-супрессоров как при спорадических ЗНО, так и при наследственных опухолевых синдромах. Доказано наличие горячих точек инсерционного мутагена для гена *NF1* при нейрофиброматозе 1-го типа [28], для *RB1* при наследственной ретинобластоме [13], для гена *PTEN* при синдроме Коудена [29].

Нужно отметить, что L1 могут оказывать также непосредственное регуляторное влияние на транскрипцию генов-супрессоров. Например, L1 негативно контролирует экспрессию онкосупрессорного белка WT1 (герминальные мутации в гене вызывают развитие опухоли Вильмса), который служит транскрипционным фактором для вовлеченных в дифференцировку клеток почки генов (*Bmp7*, *Pax2*, *Egfr*, *Sall1* [30]). Соответственно, гиперактивация ретроэлементов ведет к нарушению дифференцировки клеток почки.

Роль ретроэлементов в канцерогенезе обусловлена не только инактивацией онкосупрессорных генов, но и воздействием на онкогены. Например, из транскрипта ретроэлемента VL30-1 образуется длинная некодирующая РНК, которая эпигенетически регулирует экспрессию множества протоонкогенов, а также гена-супрессора *PSF*. Белковый продукт последнего служит транскрипционным фактором, вызывающим сайленсинг различных генов (за счет ДНК-связывающих и РНК-связывающих доменов) [31]. Экспрессия ретроэлементов может сопровождаться синтезом онкогенных белков, закодированных в их генах. Например, HERV-K (HERV – human endogenous retrovirus, эндогенный ретровирус человека) кодирует онкоген №9, который способствует канцерогенезу за счет активации β-катенина, ERK, Akt и Notch [32]. С помощью ретроэлементов могут возникать псевдогены, продукты которых обладают онкогенными свойствами, как это было показано в отношении *NANOCP8*. Данный ген, образованный из комплементарной ДНК гена *NANOG* около 2,5 млн лет назад, участвует в развитии различных ЗНО [33]. Многие протоонкогены содержат в своих интронах ретроэлементы, сохранившиеся в ходе эволюции. Активация ретроэлементов при канцерогенезе способствует образованию химерных транскриптов из этих ретроэлементов и протоонкогенов. В результате образуются белки, обладающие значительно большей онкогенной активностью, чем нормальный продукт трансляции гена. Примером является онкоген *LTR2-FABP7*, транскрипт которого сплайсируется во 2-й экзон, пропуская стартовый кодон. *LTR2-FABP7* вырабатывается опухолевыми клетками и способствует их пролиферации, тогда как нормальный белок FABP7 (fatty acid-binding protein) регулирует дифференцировку клеток при физиологическом развитии [34].

Клетки меланомы экспрессируют онкоген *LTR-ALK*, образуемый в результате химерной транскрипции с участием расположенного в 19-м интроне HERV [35]. Опухолевые клетки при ALK-негативной лимфоме синтезируют химерный онкоген *ERBB4* за счет активации HERV в интроне его гена [36], а при миелолейкозе и раке толстой кишки – *L1-cMet* с помощью активации L1 в интроне гена *cMet* [37]. Более половины всех ЗНО характеризуются активацией ретроэлементов как драйверов экспрессии онкогенов. Например, в исследовании 7769 различных опухолей показано, что в 3864 из них происходит активация латентных промоторов ретроэлементов. Всего в данные события оказались вовлечены 106 различных онкогенов [38].

При канцерогенезе происходит гипометилирование ретроэлементов, что приводит к активации расположенных вниз по течению от них протоонкогенов. Например, в клетках метастазирующего колоректального рака гипометилирование L1 способствует активации протоонкогенов *MET*, *RAB31P* и *CHRM3* [39]. При лимфоме Ходжкина эндогенный ретровирус LOR1a стимулирует экспрессию онкогена *IRF5* (interferon regulatory factor 5) [40], а HERV подсемейства *THE1B* усиливает транскрипцию онкогена *CSF1R* (colony-stimulating factor 1 receptor) [41]. Доказано, что под контролем только L1 у человека находятся 988 различных генов, при этом в канцерогенезе гипометилированные промоторы L1 способствуют усиленной экспрессии данных генов [42]. HERV обладают еще большим регуляторным потенциалом, поскольку в геноме человека они формируют 794 972 сайта связывания с транскрипционными факторами, которые влияют на экспрессию различных белок-кодирующих генов и обозначаются как HSRE (HERV/LTR-shared regulatory element) [43].

Перспективы исследования ретроэлементов и гена *TP53* в онкоурологии

Было доказано, что белок p53 подавляет активность ретроэлементов в зародышевой линии мух и в половых клетках рыб, а также в соматических клетках человека (взаимодействуя с 5'-некодируемой областью L1 и стимулируя локальное образование репрессивных гистоновых меток). Соответственно, удаление белка p53 или сайтов связывания с ним в промоторах генов L1 вызывает гиперактивацию данных ретроэлементов [5]. При исследовании образцов транслокационного почечно-клеточного рака в 44 % из них определены мутации в области 17q, что приводило к гаплонедостаточности по гену *TP53*. В то же время наблюдалось гипометилирование L1 в клетках опухолей, более выраженное у пожилых пациентов [44]. На основании исследования метилирования HERV-K и L1 ретроэлементов и их реэкспрессии при уротелиальной карциноме была показана роль инактивации белка p53 в этих процессах [45]. Сходные данные получены при исследовании ЗНО

других локализаций, что свидетельствует об универсальности описанных процессов взаимосвязи p53 с ретроэлементами в канцерогенезе. Например, при исследовании рака толстой кишки было показано, что нетрансформированные клетки проявляют TP53-зависимую остановку пролиферации с активацией передачи сигналов интерферона в ответ на L1. Ингибирование гена *TP53* позволяло L1⁺-клеткам пролиферировать [12]. Доказано, что мутации в гене *TP53* в тканях колоректального рака способствуют изменению метилирования L1 и их активации [4]. Сходные результаты получены при исследовании образцов рака желудка – экспрессия p53 значительно повышала уровни метилирования L1, что ассоциировалось с выживаемостью больных [46]. При прогрессировании рака яичника также выявлено значительное повышение экспрессии L1, обусловленное влиянием p53 [47].

В геноме человека около 1509 областей LTR эндогенных ретровирусов содержат практически идеальные сайты связывания с белком p53. Особенно обогащены такими последовательностями семейства LTR10 и MER61, которые специфичны для приматов и характеризуются активными транспозициями в эволюции. Анализ результатов полногеномных исследований для p53 показал, что более 1/3 всех идентифицированных сайтов связывания с p53 произошли от ERV [10]. Если «дикий» тип p53 оказывает негативный регуляторный контроль на HERV, то мутантный белок p53 стимулирует их экспрессию [48]. Помимо p53, способность негативно регулировать экспрессию ретроэлементов определена и для других онкосупрессоров. Так, белок RB совместно с транскрипционным фактором E2F вызывает образование репрессивных модификаций гистонов и метилирование ДНК в области промоторов L1 [49]. Доказано, что герминальные мутации гена *ATM* у больных атаксией-телеангиэктазией способствуют повышенной транспозиционной активности L1 [50]. Белок BRCA1 напрямую связывается с открытой рамкой считывания ORF2 мРНК элементов L1, ингибируя их трансляцию [51]. В образцах светлоклеточной карциномы почки часто обнаруживаются мутации гена *VHL*, которые могут быть драйверными событиями канцерогенеза, поскольку белок pVHL подавляет транскрипцию HERV-E. Соответственно, дефицит данного белка вызывает повышенную активность HERV-E. Основное действие драйверных мутаций *VHL* в светлоклеточном раке почки направлено на накопление и активацию HIF (hypoxia-inducible factors) в клетке [52].

Таким образом, взаимосвязь ретроэлементов с мутациями в гене *TP53* представляет собой характерный пример механизмов развития канцерогенеза мочеполовых органов, который распространяется и на другие

гены-супрессоры опухолей. Поэтому исследование роли ретроэлементов в развитии ЗНО мочеполовой системы перспективно в связи с возможностью разработки новых эффективных методов лечения. Так, L1 рассматриваются в качестве мишени для таргетной терапии резистентного к кастрации рака предстательной железы с использованием ингибиторов обратной транскриптазы [53]. В иммунотерапии рака почки с использованием чекпойнтов (контрольных точек) перспективно модулирование экспрессии ERV, которые способствуют чувствительности опухоли к данному методу лечения [54, 55]. Определение уровней метилирования L1 в крови больных раком мочевого пузыря [56], предстательной железы [57] и почки [58] может стать важным прогностическим критерием в онкоурологии.

Заключение

В спорадических злокачественных опухолях мочеполовой системы одним из часто мутирующих генов является *TP53*. Продукт гена – белок p53 – служит транскрипционным фактором для многих белоккодирующих генов и ретроэлементов. В то же время активация ретротранспозонов наблюдается почти в половине злокачественных неоплазм, являясь драйверным событием для геномной нестабильности и канцерогенеза. Ген *TP53* содержит в своем составе ретроэлементы, которые способствуют мутациям вследствие рекомбинаций при патологической активации ретроэлементов. При этом включается порочный круг, когда дефицит белка p53 устраняет сайленсинг ретроэлементов и усиливает геномную нестабильность с инактивацией других генов-супрессоров, содержащих горячие точки инсерционного мутагенеза или ретроэлементы в своем составе. Способность подавлять экспрессию ретроэлементов выявлена и для других генов-супрессоров, что объясняет универсальный механизм развития злокачественных опухолей мочеполовой системы. Важную роль в данных процессах играет также усиление функции онкогенов вследствие активации содержащихся в их промоторах или интронах ретроэлементов. Сделано предположение, что при наследственных опухолевых синдромах механизм развития опухолей связан с ослаблением контроля транспозонов вследствие врожденного дефицита онкосупрессора, а инактивация 2-го аллеля в тканях неоплазм при этом является следствием геномной нестабильности. Таким образом, взаимосвязь p53 и других онкосупрессоров с ретроэлементами объясняет универсальный механизм канцерогенеза, одно из проявлений которого – хромоплексия, наблюдаемая в 90 % образцов рака предстательной железы, поскольку ретроэлементы являются источниками комплексных хромосомных перестроек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harris C.R., Dewan A., Zupnick A. et al. P53 responsive elements in human retrotransposons. *Oncogene* 2009;28(44):3857–65. DOI: 10.1038/onc.2009.246.
2. Nientiedt C., Endris V., Jenzer M. et al. High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer – results from a prospective pilot study using a 37 gene panel. *Urol Oncol* 2020;38(7):e17–637.e27. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.03.001.
3. Li V.D., Li K.H., Li J.T. TP53 mutations as potential prognostic markers for specific cancers: analysis of data from The Cancer Genome Atlas and the International Agency for Research on Cancer *TP53* Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(3):625–36. DOI: 10.1007/s00432-018-2817-z.
4. Nassar A.H., Umeton R., Kim J. et al. Mutational analysis of 472 urothelial carcinoma across grades and anatomic sites. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2458–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3147.
5. Tiwari B., Jones A.E., Caillet C.J. et al. P53 directly represses human LINE1 transposons. *Genes Dev* 2020;34(21–22):1439–51. DOI: 10.1101/gad.343186.120.
6. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153(3):666–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.021.
7. Shen M.M. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. *Cancer Cell* 2013;23(5):567–9. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.025.
8. Holland A.J., Cleveland D.W. Chromatinogenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med* 2012;18(11):1630–8. DOI: 10.1038/nm.2988.
9. Nazaryan-Petersen L., Bertelsen B., Bak M. et al. Germline chromothripsis driven by L1-mediated retrotransposition and Alu/Alu homologous recombination. *Hum Mutat* 2016;37(4):385–95. DOI: 10.1002/humu.22953.
10. Wang T., Zeng J., Lowe C.B. et al. Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(47):18613–8. DOI: 10.1073/pnas.0703637104.
11. Pisanic T.R. 2nd, Asaka S., Lin S.F. et al. Long interspersed nuclear element 1 retrotransposons become deregulated during the development of ovarian cancer precursor lesions. *Am J Pathol* 2019;189(3):513–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.11.005.
12. Ardeljan D., Steranka J.P., Liu C. et al. Cell fitness screens reveal a conflict between LINE-1 retrotransposition and DNA replication. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27:168–78. DOI: 10.1038/s41594-020-0372-1.
13. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52:306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0.
14. Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L. et al. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics* 2020;112:297–303. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009.
15. Suzuki J., Yamaguchi K., Kajikawa M. et al. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition. *PLoS Genet* 2009;5(4):e1000461. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000461.
16. Erwin J.A., Paquola A.C.M., Singer T. et al. L1-associated genomic regions are deleted in somatic cells of the healthy human brain. *Nat Neurosci* 2016;19(12):1583–91. DOI: 10.1038/nn.4388.
17. Dabora S.L., Nieto A.A., Franz D. et al. Characterisation of six large deletions in TSC2 identified using long range PCR suggests diverse mechanisms including Alu mediated recombination. *J Med Genet* 2000;37(11):877–83. DOI: 10.1136/jmg.37.11.877.
18. Franke G., Bausch B., Hoffmann M.M. et al. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: molecular characterization and genotype-phenotype correlation in VHL patients. *Hum Mutat* 2009;30(5):776–86. DOI: 10.1002/humu.20948.
19. Hitchins M.P., Burn J. Alu in Lynch syndrome: a danger SINE. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(10):1527–30. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0417.
20. Hsiao M.C., Piotrowski A., Callens T. et al. Decoding NF1 intragenic copy-number variations. *Am J Hum Genet* 2015;97(2):238–49. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.06.002.
21. Borun P., De Rosa M., Nedoszytko B. et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the *STK11* gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2015;14(3):455–61. DOI: 10.1007/s10689-015-9800-5.
22. Futreal P.A., Barrett J.C., Wiseman R.W. An Alu polymorphism intragenic to the *TP53* gene. *Nucleic Acids Res* 1991;19(24):6977. DOI: 10.1093/nar/19.24.6977.
23. Kamat N., Khidhir M.A., Jaloudi M. et al. High incidence of microsatellite instability and loss of heterozygosity in three loci in breast cancer patients receiving chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2012;12:373. DOI: 10.1186/1471-2407-12-373.
24. Briggs E.M., Ha S., Mita P. et al. Long interspersed nuclear element-1 expression and retrotransposition in prostate cancer cells. *Mob DNA* 2018;9:1. DOI: 10.1186/s13100-017-0106-z.
25. Tang M.L., Xiao P., Zou J.Z. et al. Effect of LINE1-ORF1p overexpression on the proliferation of nephroblastoma WT *CLS1* cells. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018;20(6):501–7. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.014.
26. Aschacher T., Wolf B., Enzmann F. et al. LINE-1 induces hTERT and ensures telomere maintenance in tumour cell lines. *Oncogene* 2016;35(1):94–104. DOI: 10.1038/onc.2015.65.
27. Whongsiri P., Goering W., Lautwein T. et al. Many different LINE-1 retroelements are activated in bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9433. DOI: 10.3390/ijms21249433.
28. Wimmer K., Callens T., Wernstedt A., Messiaen L. The *NFI* gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent *de novo* insertion. *PLoS Genet* 2011;7(11):e1002371. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002371.
29. Crivelli L., Bubien V., Jones N. et al. Insertion of Alu elements at a PTEN hotspot in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet* 2017;25(9):1087–91. DOI: 10.38/ejhg.2017.81.
30. Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I. et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(8):693–702. DOI: 10.1002/bdra.20786.
31. Garen A. From a retrovirus infection of mice to a long noncoding RNA that induces proto-oncogene transcription and oncogenesis via an epigenetic transcription switch. *Signal Transduct Target Ther* 2016;1:16007. DOI: 10.1038/sigtrans.2016.7.
32. Chen T., Meng Z., Gan Y. et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating beta-catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia* 2013;27(7):1469–78. DOI: 10.1038/leu.2013.8.
33. Fairbanks D.J., Fairbanks A.D., Ogdan T.H. et al. *NANOGP8*: evolution of a human-specific retro-oncogene. *G3 (Bethesda)* 2012;2(11):1447–57. DOI: 10.1534/g3.112.004366.

34. Lock F.E., Rebollo R., Miceli-Royer K. et al. Distinct isoform of FBP7 revealed by screening for retroelement-activated genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(34):E3534–43. DOI: 10.1073/pnas.1405507111.
35. Wiesner T., Lee W., Obenauf A.C. et al. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature* 2015;526(7573):453–57. DOI: 10.1038/nature15258.
36. Scarfò I., Pellegrino E., Mereu E. et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood* 2016;127(2):221–32. DOI: 10.1182/blood-2014-12-614503.
37. Weber B., Kimhi S., Howard G. et al. Demethylation of a LINE-1 antisense promoter in the cMet locus impairs Met signalling through induction of illegitimate transcription. *Oncogene* 2010;29(43):5775–84. DOI: 10.1038/onc.2010.227.
38. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51(4):611–7. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3.
39. Hur K., Cejas P., Feliu J. et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2014;63(4):635–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304219.
40. Babaian A., Romanish M.T., Gagnier L. et al. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives *IRF5* expression in Hodgkin lymphoma. *Oncogene* 2016;35(19):2542–6. DOI: 10.1038/onc.2015.308.
41. Lamprecht B., Walter K., Kreher S. et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the *CSF1R* protooncogene in human lymphoma. *Nat Med* 2010;16(5):571–9. DOI: 10.1038/nm.2129.
42. Cervantes-Ayalá A., Esparza-Garrido R.R., Velázquez-Flores M.A. Long Interspersed Nuclear Elements 1 (LINE1): the chimeric transcript L1-MET and its involvement in cancer. *Cancer Genet* 2020;241:1–11. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.11.004.
43. Ito J., Sugimoto H., Nakaoka H. et al. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses. *PLoS Genet* 2017;13(7):e1006883. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006883.
44. Malouf G.G., Monzon F.A., Couturier J. et al. Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(17):4673–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3825.
45. Kreimer U., Schulz W.A., Koch A. et al. HERV-K and LINE-1 DNA methylation and reexpression in urothelial carcinoma. *Front Oncol* 2013;3:255. DOI: 10.3389/fonc.2013.00255.
46. Tahara S., Tahara T., Horiguchi N. et al. Lower LINE-1 methylation is associated with promoter hypermethylation and distinct molecular features in gastric cancer. *Epigenomics* 2019;11(15):1651–59. DOI: 10.2217/epi-2019-0091.
47. Shin Y., Kim Y., Wen X. et al. Prognostic implications and interaction of L1 methylation and p53 expression statuses in advanced gastric cancer. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):77. DOI: 10.1186/s13148-019-0661-x.
48. Chang N., Yang W.K., Huang H. et al. The transcriptional activity of HERV-I LTR is negatively regulated by its cis-elements and wild type p53 tumor suppressor protein. *J Biomed Sci* 2007;14(2):211–22. DOI: 10.1007/s11373-006-9126-2.
49. Montoya-Durango D.E., Ramos K.S. Retinoblastoma family of proteins and chromatin epigenetics: a repetitive story in a few LINES. *Biomol Concepts* 2011;2(4):233–45. DOI: 10.1515/bmc.2011.027.
50. Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E. et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(51):20382–7. DOI: 10.1073/pnas.1100273108.
51. Mita P., Sun X., Fenyo D. et al. BRCA1 and S phase DNA repair pathways restrict LINE-1 retrotransposition in human cells. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(2):179–91. DOI: 10.1038/s41594-020-0374-z.
52. Cherkasova E., Malinzak E., Rao S. et al. Inactivation of the von Hippel–Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene* 2011;30(47):4697–706. DOI: 10.1038/onc.2011.179.
53. Houede N., Piazza P.V., Pourquier P. LINE-1 as a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23:1292–309. DOI: 10.2741/4644.
54. Panda A., de Cubas A.A., Stein M. et al. Endogenous retrovirus expression is associated with response to immune checkpoint blockade in clear cell renal cell carcinoma. *JCI Insight* 2018;3(16):e121522. DOI: 10.1172/jci.insight.121522.
55. Cubas A.A., Dunker W., Zaninovich A. et al. DNA hypomethylation promotes transposable element expression and activation of immune signaling in renal cell cancer. *JCI Insight* 2020;5(11):e137569. DOI: 10.1172/jci.insight.137569.
56. Andreotti G., Karami S., Pfeiffer R.M. et al. LINE1 methylation levels associated with increased bladder cancer risk in pre-diagnostic blood DNA among US (PLCO) and European (ATBC) cohort study participants. *Epigenetics* 2014;9:404–15. DOI: 10.4161/epi.27386.
57. Fiano V., Zugna D., Grasso C. et al. LINE-1 methylation status in prostate cancer and non-neoplastic tissue adjacent to tumor in association with mortality. *Epigenetics* 2017;12(1):11–8. DOI: 10.1080/15592294.2016.1261786.
58. Karami S., Andreotti G., Liao L.M. et al. LINE1 methylation levels in pre-diagnostic leukocyte DNA and future renal cell carcinoma risk. *Epigenetics* 2015;10(4):282–92. DOI: 10.1080/15592294.2015.1006505.

ORCID автора / ORCID of authorP.N. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Financing.** The work was performed without external funding.**Статья поступила:** 27.08.2021. **Принята к публикации:** 20.12.2021.**Article submitted:** 27.08.2021. **Accepted for publication:** 20.12.2021.

Редкая злокачественная опухоль почки – лейомиосаркома почечной вены (клинический случай)

И.О. Дементьев¹, В.С. Чайков¹, А.В. Троянов¹, Д.А. Парков¹, Е.О. Шукина¹, О.А. Анурова²,
А.А. Феденко², А.Д. Каприн², С.А. Иванов¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²Московский 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

Контакты: Иван Олегович Дементьев dementevio@mail.ru

Саркомы мягких тканей – редкая группа злокачественных опухолей, развивающихся из разных типов соединительной ткани. Одним из гистологических вариантов первичной саркомы почки является лейомиосаркома. Лейомиосаркома почки может развиваться из почечной сосудистой сети, почечных вен, мышц лоханки, гладкомышечных элементов почечной капсулы. Клинические и рентгенологические признаки лейомиосаркомы неспецифичны. Основой диагностики является проведение гистологического и иммуногистохимического исследования после выполнения хирургического вмешательства. В настоящей статье представлен клинический случай диагностики и лечения лейомиосаркомы почечной вены.

Ключевые слова: лейомиосаркома почечной вены, диагностика лейомиосаркомы, саркома почки, редкая опухоль почки

Для цитирования: Дементьев И.О., Чайков В.С., Троянов А.В. и др. Редкая злокачественная опухоль почки – лейомиосаркома почечной вены (клинический случай). Онкоурология 2022;18(1):143–50. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-143-150.

Rare malignant kidney (renal) tumor – leiomyosarcoma of the renal vein (clinical case)

I.O. Dementyev¹, V.S. Chaykov¹, A.V. Troyanov¹, D.A. Parkov¹, E.O. Shchukina¹, O.A. Anurova², A.A. Fedenko²,
A.D. Kaprin², S.A. Ivanov¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

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

Contacts: Ivan Olegovich Dementyev dementevio@mail.ru

Soft tissue sarcomas are a rare group of malignant tumors that develop from different types of connective tissue. One of the histological variants of primary renal sarcoma is renal leiomyosarcoma. Leiomyosarcoma of kidneys can develop from the renal vasculature, renal veins, pelvic muscles, smooth muscle components of the renal capsule. Clinical and radiologic signs of leiomyosarcoma are nonspecific. Diagnosis is based on histological and immunohistochemical studies after surgical intervention. This article presents a clinical case of diagnosis and treatment of leiomyosarcoma of the renal vein.

Key words: leiomyosarcoma of the renal vein, diagnosis of leiomyosarcoma, renal sarcoma, rare kidney (renal) tumor

For citation: Dementyev I.O., Chaykov V.S., Troyanov A.V. et al. Rare malignant kidney (renal) tumor – leiomyosarcoma of the renal vein (clinical case). Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):143–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-143-150.

Введение

Саркомы мягких тканей — редкая группа злокачественных опухолей, развивающаяся из разных типов соединительной ткани, представляющая собой гетерогенные мезенхимальные новообразования, включающая более 70 гистологических подтипов [1]. Частота встречаемости сарком составляет менее 6 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Первичные саркомы почки составляют от 0,8 до 2,7 % всех опухолей почек у взрослых [3]. К саркомам почки относят лейомиосаркому (ЛМС), ангиосаркому, рабдомиосаркому, остеосаркому, синовиальную саркому, саркому Юинга, липосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, гемангиоперицитому, гемангиобластому [4].

Лейомиосаркома почки — редкая и недостаточно изученная опухоль, на долю которой приходится около 0,05 % от общего числа злокачественных новообразований. ЛМС почки может развиваться из почечной сосудистой сети, почечных вен, мышц лоханки, гладкомышечных элементов почечной капсулы [5, 6].

Клинические симптомы схожи с проявлениями почечно-клеточного рака (боль, наличие пальпируемого объемного образования и гематурия) [7]. ЛМС почки и ЛМС других локализаций идентичны по своему морфологическому строению: фасцикулярный, плексиформный или бессистемный рост веретенообразных, эпителиоидных и плеоморфных клеток. По степени дифференцировки выделяют высоко- и низкодифференцированные опухоли. Высокодифференцированные опухоли напоминают зрелые гладкомышечные клетки, но с повышенной клеточностью, цитологической атипией и высокой митотической активностью. Опухоли низкой степени дифференцировки являются плеоморфными и требуют проведения иммуногистохимического исследования для дифференциальной диагностики с саркоматоидной карциномой с лейомиосаркоматозной дифференцировкой и другими плеоморфными саркомами. Иммуногистохимически при ЛМС выявляются маркеры гладкомышечного актина, кальдесмона тяжелой цепи и десмина. Реакции на HMB45, мелан А, миогенин и MyoD1, как правило, отрицательны [4].

Клинический случай

Больная К., 34 лет, по поводу периодически возникающей боли в поясничной области слева обратилась к урологу по месту жительства. При ультразвуковом исследовании было выявлено образование левой почки. По результатам спиральной компьютерной томографии — картина интрапаренхиматозного гиповаскулярного образования левой почки размером $63 \times 43 \times 53$ мм с распространением на чашечно-лоханочную систему, опухолевым тромбозом почечной вены, нижней полой вены и левой яичниковой вены, регионарная лимфаденопатия (рис. 1, 2). По результатам динамической нефросцинтиграфии признаков почечной



Рис. 1. Компьютерная томограмма. Нижняя полая вена с опухолевым тромбом
Fig. 1. CT scan. Vena cava inferior with a tumor thrombus

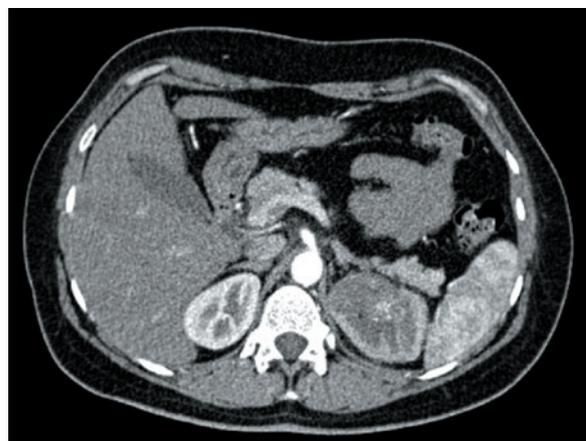


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Интрапаренхиматозное образование левой почки размером $63 \times 43 \times 53$ мм с распространением на чашечно-лоханочную систему
Fig. 2. CT scan. Intraparenchymatous formation of the left kidney $63 \times 43 \times 53$ mm, with spread to the cup-pelvic system

недостаточности и уродинамических нарушений не выявлено. При остеосцинтиграфии данных о специфическом поражении костей скелета не получено.

Установлен клинический диагноз: рак левой почки cT3bN0M0, III стадия, II клиническая группа. Больной было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной нефрэктомии слева, тромбэктомии, парааортальной лимфаденэктомии (рис. 3, 4).

Результат морфологического исследования: макроскопически в левой почке многоузловая плотная опухоль размером $75 \times 60 \times 45$ мм, на разрезах с гладкой, волокнистой поверхностью, серовато-белого цвета, с четкой границей, дольчатого строения, с подрастанием к стенке лоханки, с вращением в клетчатку почечного синуса, без зон некроза и с образованием опухолевого тромба в просвете почечной вены (диаметром 30 мм) (рис. 5, 6).



Рис. 3. Интраоперационная фотография: а – правая почечная вена; б – нижняя полая вена с опухолевым тромбом; в – левая почечная вена с опухолевым тромбом

Fig. 3. Intraoperative photography: a – right renal vein; б – inferior vena cava with a tumor thrombus; в – left renal vein with a tumor thrombus

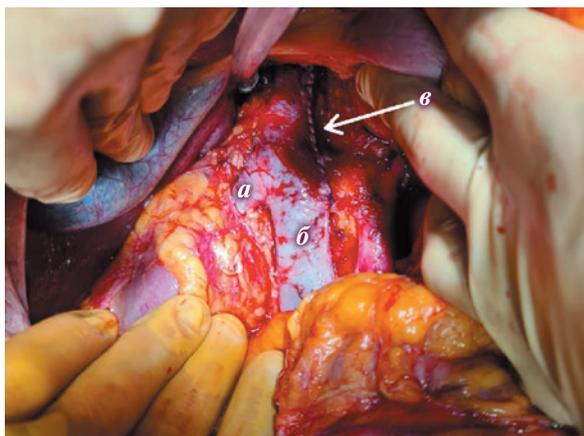


Рис. 4. Интраоперационная фотография: а – правая почечная вена; б – нижняя полая вена; в – шов на нижней полой вене

Fig. 4. Intraoperative photography: a – right renal vein; б – inferior vena cava; в – suture on the inferior vena cava



Рис. 5. Левая почка с опухолью

Fig. 5. Left kidney with a tumor



Рис. 6. Опухолевый тромб

Fig. 6. Tumor thrombus

Микроскопически в почке выявлена хорошо отграниченная дольчатая опухоль умеренной клеточности, состоящая из веретенообразных клеток, образующих пучки (рис. 7, а). Опухолевые клетки с умеренно широкой эозинофильной цитоплазмой, вытянутыми и «сигароподобными» ядрами (рис. 7, а), признаками умеренного плеоморфизма и очагами гигантских одно- и многоядерных клеток (рис. 7, б), умеренно выраженной митотической активностью (18 митозов в 10 полях зрения ($\times 400$) (рис. 7, в)) и без очагов некроза. Опухоль исходит из проксимальной части почечной вены (рис. 7, г), с внутрпочечным характером роста, инфильтрируя ткань стромы почки и образуя псевдокапсулу, отграничивающую паренхиму органа (рис. 7, д). На отдельных участках имеются единичные фокусы ее прорастания и обрастания некоторых собирательных трубочек, подрастая к стенке лоханки (рис. 7, е), не доходя до нее 1мм, врастая в собственную капсулу почки (рис. 7, ж) и в клетчатку почечного синуса на глубину 7мм; и с внутрисосудистым ростом с формированием опухолевого тромба в просвете вены (рис. 7, з).

В крае резекции почечной артерии, левом надпочечнике и 13 парааортальных лимфатических узлах элементы опухолевого роста не найдены.

При иммуногистохимическом исследовании отмечена диффузная и выраженная цитоплазматическая экспрессия гладкомышечного актина (рис. 8, а) и кальдесмона (рис. 8, б).

Реакции на десмин, панцитокератин, Муф-4, ЕМА (эпителиальный мембранный антиген), CD117, S100, мелан А и НМВ45 в опухолевых клетках отрицательные. Отмечается экспрессия десмина в сохранившихся клетках стенки вены и панцитокератина в эпителии канальцев (рис. 8, в, г).

Таким образом, выявленный клеточный иммунофенотип соответствует гладкомышечной опухоли.

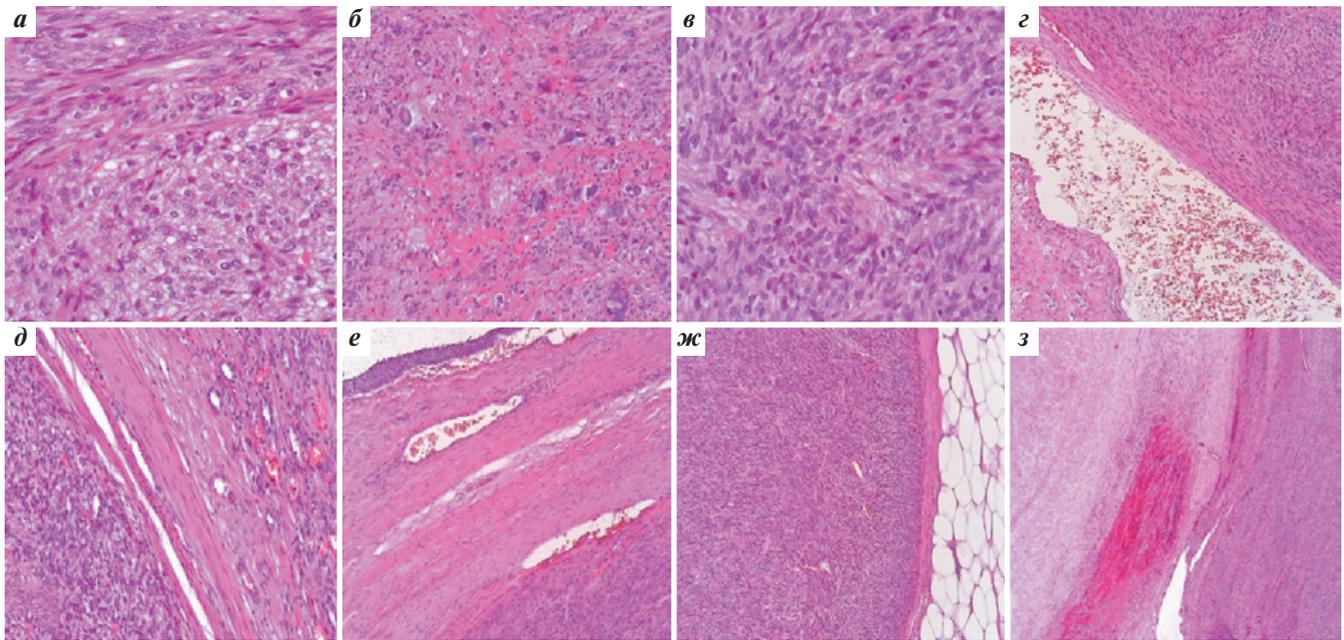


Рис. 7. Микроскопическая картина опухоли левой почки. Многоузловая опухоль умеренной клеточности представлена веретенообразными клетками, формирующими пучки, с умеренно широкой эозинофильной цитоплазмой, вытянутыми и «сигароподобными» ядрами (а), очагами плеоморфных одно- и многоядерных клеток (б), умеренно выраженной митотической активностью (в) и без очагов некроза. Опухоль исходит из стенки проксимальной части почечной вены (г), прорастая последнюю, с внутривенным характером роста, инфильтрируя ткань стромы почки и образуя псевдокапсулу, ограничивающую паренхиму органа (д), врастая в собственную капсулу почки (е) и подрастая к стенке лоханки (ж), и с внутрисосудистым ростом с формированием опухолевого тромба в просвете вены (з)

Fig. 7. Microscopic picture of the tumor of the left kidney. A multi-node tumor of medium-cellularity is represented by spindle-shaped cells forming bundles, with a medium wide eosinophilic cytoplasm, elongated and “cigar-like” nuclei (a), with foci of pleomorphic single and multinucleated cells (b), with medium pronounced mitotic activity (c) and without foci of necrosis. The tumor originates from the wall of the proximal part of the renal vein (g), sprouting the latter, with an intrarenal growth pattern, infiltrating the kidney stroma tissue and forming a pseudocapsule delimiting the organ parenchyma (d), growing into its own kidney capsule (e), growing up to the wall of the pelvis (zh), and with intravascular growth with the formation of a tumor thrombus in the lumen of the vein (z)

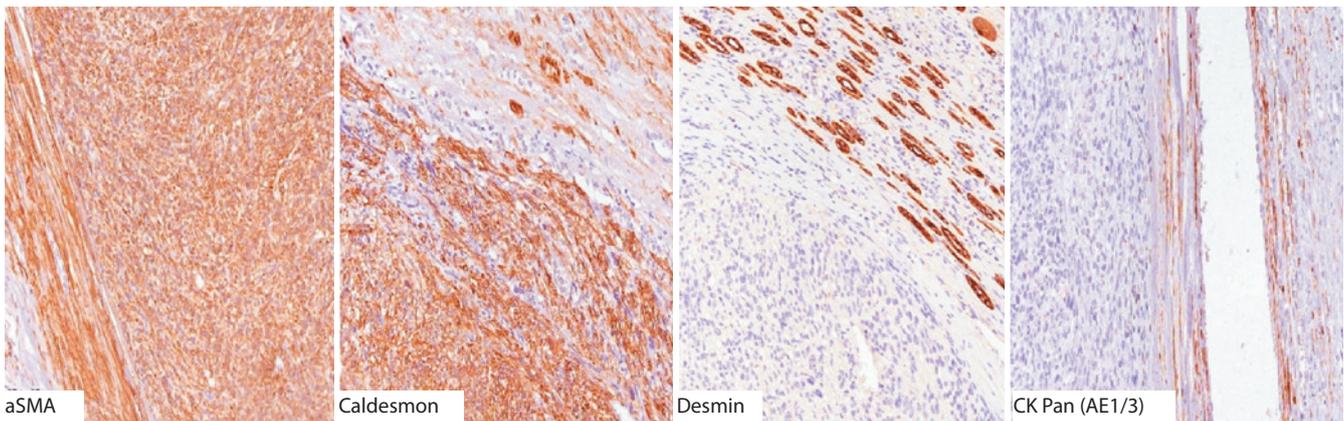


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование опухоли левой почки ($\times 200$). В опухолевых клетках выявляется диффузная и выраженная цитоплазматическая экспрессия гладкомышечного актина (aSMA) и кальдесмона (Caldesmon). Реакции на десмин (Desmin) и панцитокератин (CK Pan (AE1/3)) в опухолевых клетках отрицательные

Fig. 8. Immunohistochemical examination of a tumor of the left kidney ($\times 200$). Diffuse and pronounced cytoplasmic expression of smooth muscle actin (aSMA) and caldesmon (Caldesmon) is detected in tumor cells. Reactions to desmin (Desmin) and pancytokeratin (CK Pan (AE1/3)) in tumor cells are negative

Обсуждение

Лейомиосаркома почечной вены является чрезвычайно редким злокачественным новообразованием мезодермального происхождения, развивающимся из гладкой мышечной ткани стенки сосуда. На сегодняшний день в мире описано менее 100 случаев данной патологии. Встречается чаще у женщин (76,1 %), средний возраст больных – 56,6 года. В 68,7 % случаев опухоль обнаруживается в левой почечной вене [8].

Причина преобладания почечных сарком в женской популяции до конца не известна, однако существует гипотеза, что это связано с инактивацией генов, локализованных на X-хромосомах [9]. Также есть теория о том, что повышенная пролиферация гладкомышечных клеток связана с гиперэстрогенемией.

Левая почечная вена вовлекается чаще в связи с ее большей длиной по сравнению с правой веной [10].

Лейомиосаркома почечной вены не имеет каких-либо специфических клинических и рентгенологических

признаков, в настоящее время диагноз подтверждается результатом морфологического исследования после проведенного хирургического вмешательства.

Клинические проявления неспецифичны: боль в животе и поясничной области, гематурия. Главная проблема заключается в том, что традиционные инструментальные методы исследования не позволяют достаточным образом провести дифференциальную диагностику ЛМС и почечно-клеточного рака. ЛМС почечной вены часто ошибочно принимается за почечно-клеточный рак до проведения хирургического вмешательства.

Основа диагностики ЛМС почечной вены – проведение гистологического и иммуногистохимического исследований, позволяющих выявить опухоль, а также провести дифференциальную диагностику с лейомиомой, саркоматоидным почечно-клеточным раком и ангиомиолипомой (табл. 1).

Основными особенностями ЛМС, в отличие от лейомиомы, являются наличие клеточного некроза,

Таблица 1. Дифференциальная диагностика лейомиосаркомы [5]

Table 1. Differential diagnosis of leiomyosarcoma [5]

Патология Tumor	Гистологическое исследование Histological examination	Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemical examination
Лейомиома Leiomyoma	Неинфильтративная Нет атипии Нет митотических фигур Нет некроза Not infiltrative No atypia No mitotic figures No necrosis	—
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	Чередующиеся пучки веретенообразных клеток Очаговый некроз (<50 % образца) Обычно нет эпителиоидных клеток или выраженного плеоморфизма Alternating bundles of fusiform cells Focal necrosis (<50 % of the sample) Usually there are no epithelioid cells or pronounced polymorphism	Положительные маркеры: гладкомышечный актин, десмин, кальпонин А, кальдесмон Отрицательные маркеры: ЕМА (эпителиальный мембранный антиген), цитокератин, S100, HMB45 Positive markers: smooth muscle actin, desmin, calponin A, caldesmon Negative markers: EMA (epithelial membrane antigen), cytokeratin, S100, HMB45
Ангиомиолипома Angiomyolipoma	Без выраженной атипии Без митотической активности Пучки гладкомышечных клеток чередуются со зрелыми адипоцитами и толстостенными кровеносными сосудами No pronounced atypia No mitotic count Bundles of smooth muscle cells alternate with mature adipocytes and thick-walled blood vessels	Положительные меланоцитарные маркеры: мелан А, HMB45 Positive melanocytic markers: melan A, HMB45
Саркоматоидный почечно-клеточный рак Sarcomatoid variants of renal cell carcinoma	Более плеоморфный Без чередующихся пучков Обычно без морфологии гладких мышц More pleomorphic Without alternating beams Usually without smooth muscle morphology	Положительные маркеры: СКАЕ1/АЕ3 (маркер цитокератина) и PAX8 (маркер эпителиальных опухолей почек) Отрицательные маркеры: гладкомышечный актин, десмин, кальпонин А, кальдесмон Positive markers: AE1/AE3 (cytokeratin marker) and PAX8 (marker of epithelial kidney tumors) Negative markers: smooth muscle actin, desmin, calponin A, caldesmon

ядерного полиморфизма и высокая степень митотической активности.

Провести дифференциальную диагностику ЛМС и лейомиомы в представленном клиническом примере было нетрудно, поскольку по результатам морфологического исследования выявлены умеренная митотическая активность, прорастание и инфильтрация стромы почки, врастание в клетчатку почечного синуса, что характерно только для злокачественной опухоли.

По одному лишь результату гистологического исследования сложно отличить ЛМС от саркоматоидного почечно-клеточного рака, поскольку обе опухоли имеют веретенообразные атипичные клетки.

Саркоматоидные карциномы лишены типичных для ЛМС свойств, а именно: чередующихся пучков и цитологических особенностей гладкомышечных клеток. По результатам иммуногистохимического исследования саркоматоидных карцином выявляются положительные маркеры цитокератина и отрицательные маркеры гладкомышечных клеток [11]. В нашем клиническом случае на основании иммуногистохимического исследования в опухолевых клетках выявлялись экспрессия гладкомышечного актина, кальдесмона (маркеры гладкомышечных клеток) и отрицательная реакция в отношении цитокератина и ЕМА.

На сегодняшний день варианты лечения ЛМС почки являются предметом дискуссий, однако, согласно данным немногочисленных зарубежных исследований, методом выбора с учетом высокого потенциала опухоли к местному рецидивированию является радикальная нефрэктомия, обеспечивающая лучшие онкологический контроль и показатели 5-летней выживаемости [12, 13].

В представленном клиническом примере с учетом клинического диагноза (сТ3bN0M0) была выполнена радикальная нефрэктомия слева, тромбэктомия, парааортальная лимфаденэктомия.

Значительная местная распространенность опухоли может стать препятствием для выполнения радикальной

операции, при которой в некоторых случаях может потребоваться резекция магистральных сосудов с ангиопластикой, сопровождающаяся массивной кровопотерей и требующая адекватного анестезиологического и трансфузиологического сопровождения [14].

Адьювантная/неоадьювантная химиотерапия/лучевая терапия может быть использована в лечении ЛМС, однако ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании не продемонстрировано ее долгосрочного эффекта [15–17].

Адьювантная химиотерапия/лучевая терапия не доказала свою эффективность при полностью удаленной опухоли (край резекции R0), однако может быть рекомендована при положительном крае резекции R1–R2 (опухоль с положительными макро- и микроскопическими краями резекции), а также при нерезектабельных и метастатических опухолях. Антрациклин-/ифосфамидсодержащая химиотерапия обычно является наиболее предпочтительным режимом [18]. Недавно проведенные исследования показали эффективность ингибиторов тирозинкиназы, таких как сунитиниб и пазопаниб, среди пациентов с подтвержденным нерезектабельным или метастатическим процессом [8]. Однако эффективность перечисленных методов лечения остается недоказанной [19].

Согласно статистическим данным Национального института онкологии (National Cancer Institute, NCI) и Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee for Cancer, AJCC) 5-летняя выживаемость пациентов с саркомой после радикального лечения составляет 50–70 %, средняя выживаемость – 17,9–25,0 мес [20].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что главными прогностическими факторами, обуславливающими наилучшие показатели выживаемости, являются полное удаление опухоли (край резекции R0), низкая степень злокачественности по критериям FNCLCC (табл. 2) и отсутствие системного метастазирования.

Таблица 2. Критерии FNCLCC

Table 2. The FNCLCC grading system

Характеристика Characteristic	Балл Points
Дифференцировка опухоли: Tumor differentiation:	
саркома напоминает нормальную зрелую мезенхимальную ткань sarcomas that closely resemble normal adult mesenchymal tissues	1
саркома определенного гистологического типа (например, миксоидная липосаркома, лейомиосаркома и др.) sarcomas for which histologic typing is certain (myxoid liposarcoma, leiomyosarcoma, etc.)	2
синовиальная саркома, эмбриональная саркома, недифференцированные саркомы и саркомы неопределенного типа embryonal undifferentiated sarcomas, synovial sarcoma and sarcomas of uncertain differentiation	3

Характеристика Characteristic	Балл Points
Митотическая активность: Mitotic count: 0–9 митозов на 10 полей зрения 0–9 mitoses/10 hpf 10–19 митозов на 10 полей зрения 10–19 mitoses/10 hpf 20 и более митозов на 10 полей зрения ≥20 mitoses/10 hpf	1 2 3
Наличие некроза: Tumor necrosis: нет опухолевого некроза no necrosis некроз ≤50 % ≤50 % tumor necrosis некроз >50 % >50 % tumor necrosis	1 2 3
Степень злокачественности (дифференцировка опухоли + митотическая активность + наличие некроза): Histologic grade tumor (tumor differentiation + mitotic count + tumor necrosis): Grade 1 (low grade) Grade 2 (intermediate grade) Grade 3 (high grade)	2, 3 4, 5 6, 7, 8

Заключение

Лейомиосаркома почечной вены — чрезвычайно редкая и недостаточно изученная опухоль, клинические проявления которой неспецифичны. Традиционные инструментальные методы исследования не позволяют достаточным образом провести дифференциальную диагностику ЛМС и почечно-клеточного рака

на дооперационном этапе. Основа диагностики ЛМС почечной вены — проведение гистологического и иммуногистохимического исследования. Несмотря на то что хирургическое лечение ЛМС почки является «золотым стандартом», для лучшего онкологического контроля следует рассматривать как неoadьювантные, так и адьювантные методы терапии, хотя их эффективность все еще остается предметом дискуссий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hui J.Y.C. Epidemiology and etiology of sarcomas. *Surg Clin North Am* 2016;96(5):901–14. DOI:10.1016/j.suc.2016.05.005.
- Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G. et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990;2011(47):2493–511. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.08.008.
- Vogelzang N.J., Fremgen A.M., Guinan P.D. et al. Primary renal sarcoma in adults. A natural history and management study by American Cancer Society, Illinois Division. *Cancer* 1993;71(3):804–10. DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<804::aid-cnrcr2820710324>3.0.co;2-a.
- WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Eds.: H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V.E. Reuter. 4th edn.
- Lopez-Beltra A., Menendez C.L., Montironi R., Cheng L. Rare tumors and, tumor-like conditions in urological pathology. DOI: 10.1007/978-3-319-10253-5.
- Павлов А.Ю., Гармаш С.В., Исаев Т.К. и др. Современные представления о лейомиосаркомах вен забрюшинного пространства. Обзор клинических случаев. *Онкоурология* 2016;12(2):92–6. [Pavlov A.Yu., Garmash S.V., Isaev T.K. et al. Current view: leiomyosarcoma of the veins of the retroperitoneum. Case histories review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(2):92–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-2-92-96.
- Choudhury M., Singh S.K., Pujani M. et al. A case of leiomyosarcoma of kidney clinically and radiologically misdiagnosed as renal cell carcinoma. *Indian J Cancer* 2009;46(3):241–3. DOI: 10.4103/0019-509X.52962.
- Novak M., Perhavec A., Maturen K.E. et al. Leiomyosarcoma of the renal vein: analysis of outcome and prognostic factors in the world case series of 67 patients. *Radiol Oncol* 2016;51(1): 56–64. DOI: 10.1515/raon-2016-0051.
- Brown C.J., Grealley J.M. Review A stain upon the silence: genes escaping X inactivation. *Trends Genet* 2003;19(8):432–8. DOI: 10.1016/S0168-9525(03)00177-X.
- Válerý J.R., Tan W., Cortese C. Renal leiomyosarcoma: a diagnostic challenge.

- Case Rep Oncol Med 2013;2013:459282. DOI: 10.1155/2013/459282.
11. Aguilar I.C., Benavente V.A., Pow-Sang M.R. et al. Leiomyosarcoma of the renal vein: case report and review of the literature Urol Oncol 2005;23(1):22–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2004.06.004.
 12. Iwata J., Fletcher C.D. Immunohistochemical detection of cytokeratin and epithelial membrane antigen in leiomyosarcoma: a systematic study of 100 cases. Pathol Int 2000;50(1):7–14. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01001.x.
 13. Deyrup A.T., Montgomery E., Fisher C. Leiomyosarcoma of the kidney: a clinico-pathologic study. Am J Surg Pathol 2004;28(2):178–82. DOI: 10.1097/0000478-200402000-00004.
 14. Demir A., Yazici C.M., Eren F., Türkeri L. Case report: good prognosis in leiomyosarcoma of the kidney. Int Urol Nephrol 2007;39(1):7–10. DOI: 10.1007/s11255-005-4025-4.
 15. Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Сон А.И. и др. Хирургическое лечение неорганных забрюшинных опухолей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;(1):15–26. [Kriger A.G., Berelavichus S.V., Son A.I. et al. Surgical treatment of retroperitoneal masses. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery 2017;(1):15–26. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia2017115-26.
 16. Raut C.P., Pisters P.W. Review retroperitoneal sarcomas: combined-modality treatment approaches. J Surg Oncol 2006;94(1):81–7. DOI: 10.1002/jso.20543.
 17. Young S., Amirali S., Christopher S. et al. Renal leiomyosarcoma: case report and review of the literature. World J Nephrol Urol 2015;4(2):213–7. DOI: 10.14740/wjnu214w.
 18. Zafar R., Manthri S., Shurbaji M.S. Renal leiomyosarcoma. StatPearls Publishing, 2021.
 19. Mahmood S.T., Agresta S., Vigil C.E. et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. Int J Cancer 2011;15;129(8):1963–9. DOI: 10.1002/ijc.25843.
 20. Ozturk H. High-grade primary renal leiomyosarcoma. Int Braz J Urol 2015;41(2):304–11. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02.17.

Вклад авторов

И.О. Дементьев: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование;
 В.С. Чайков: написание текста рукописи, обзор литературы, научное редактирование;
 А.В. Троянов: обзор литературы;
 Д.А. Парков, Е.О. Шукина: написание текста рукописи, обзор литературы;
 О.А. Анурова, А.А. Феденко, А.Д. Каприн, С.А. Иванов: обзор литературы, научное редактирование.

Authors' contributions

I.O. Demytyev: developing the research design, article writing, scientific editing;
 V.S. Chaykov: article writing, literature review, scientific editing;
 A.V. Troyanov: literature review;
 D.A. Parkov, E.O. Shchukina: article writing, literature review;
 O.A. Anurova, A.A. Fedenk, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov: literature review, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.О. Дементьев / I.O. Demytyev: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>
 В.С. Чайков / V.S. Chaykov: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>
 А.В. Троянов / A.V. Troyanov: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>
 Д.А. Парков / D.A. Parkov: <https://orcid.org/0000-0002-1877-6128>
 Е.О. Шукина / E.O. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 11.11.2021. **Принята к публикации:** 13.01.2022.

Article submitted: 11.11.2021. **Accepted for publication:** 13.01.2022.

Паратестикулярная саркома мошонки

М.Е. Новиков¹, А.Д. Кудрявцев², З.К. Глушницкая³

¹ГБУЗ ВО «Центральная городская больница г. Коврова»; Россия, 601915 Ковров, ул. Еловая, 5;

²ФГБНУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А;

³ООО «Клиника инновационной диагностики «Медика»; Россия, 600006 Владимир, ул. Вокзальная, 24

Контакты: Михаил Евгеньевич Новиков dr_Novikov.M@mail.ru

Саркома паратестикулярных тканей является редкой злокачественной опухолью. В связи с этим правильная постановка диагноза может быть затруднена и проведена только методом исключения. Лучевая диагностика применяется на всех этапах обследования пациентов с новообразованиями мошонки и имеет высокую эффективность при первичном стадировании заболевания, оценке эффективности лечения и выявлении прогрессирования и рецидива заболевания. В настоящей статье представлен клинический случай диагностики и оперативного лечения паратестикулярной саркомы.

Ключевые слова: паратестикулярная саркома, редкая опухоль мошонки, рак яичка, магнитно-резонансная томография мошонки, клинический случай, орхифуниктуэктомия

Для цитирования: Новиков М.Е., Кудрявцев А.Д., Глушницкая З.К. Паратестикулярная саркома мошонки. Онкоурология 2022;18(1):151–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-151-155.

Paratesticular sarcoma of the scrotum

M.E. Novikov¹, A.D. Kudryavtsev², Z.K. Glushnitskaya³

¹Central City Hospital of Kovrov; 5 Elovaya St., Kovrov 601915, Russia;

²Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A Litovskiy Bul'var, Moscow 117593, Russia;

³Clinic of Innovative Diagnostics "Medika"; 24 Vokzalnaya St., Vladimir 600006, Russia

Contacts: Mikhail Evgenievich Novikov dr_Novikov.M@mail.ru

Paratesticular sarcoma is a rare malignant tumor. In this regard, the correct diagnosis can be difficult and made only by the method of exclusion. Radiation diagnostics is used at all stages of the examination of patients with scrotal neoplasms and is highly effective in the primary staging of the disease, in assessing the effectiveness of treatment and in identifying the progression and recurrence of the disease. This article presents a clinical case of diagnosis and surgical treatment of paratesticular sarcoma.

Key words: paratesticular sarcoma, rare scrotal tumor, testicular cancer, scrotal magnetic resonance imaging, clinical case, orchifuniculectomy

For citation: Novikov M.E., Kudryavtsev A.D., Glushnitskaya Z.K. Paratesticular sarcoma of the scrotum. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):151–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-151-155.

Введение

Объемные образования органов мошонки — достаточно редкая патология. Опухоли яичка встречаются в 1–1,5 % случаев в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин и составляют 5 % среди опухолей уrogenитального тракта. По статистике рак яичка составляет 90 % всех случаев опухолей тестикула [1]. Опухоли паратестикулярных тканей встречаются

гораздо реже, большинство из них доброкачественные: липома, аденоматоидная опухоль, лейомиома [2].

Одной из редких злокачественных опухолей яичка и паратестикулярных тканей является саркома. По данным исследования, проведенного в 2017 г., частота встречаемости саркомы яичка составляет менее 1 % среди всех опухолей тестикул, средний возраст выявления этого заболевания — 55 лет [3].

Среди паратестикулярных сарком выделяют липосаркомы, рабдомиосаркомы и лейомиосаркомы — наиболее часто встречающиеся опухоли. Большинство паратестикулярных сарком развивается из семенного канатика [4, 5].

В отечественной литературе не удалось найти опубликованного клинического наблюдения саркомы яичка и/или паратестикулярных тканей. В зарубежных публикациях описаны единичные случаи выявления саркомы яичка [6], что подтверждает данные о редкой встречаемости такого заболевания [7, 8].

В диагностике саркомы яичка и паратестикулярных тканей могут быть использованы все методы лучевой диагностики. На первом этапе наиболее рациональным методом, позволяющим неинвазивно и без лучевой нагрузки провести обследование органов мошонки, является ультразвуковое исследование (УЗИ). В тех случаях, когда диагностической информации недостаточно, необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Она обладает высокой эффективностью в обнаружении и дифференциальной диагностике образований мошонки, является методом выбора на втором этапе обследования [9]. При МРТ органов мошонки, как правило, определяется мягкотканное гетерогенное образование с выраженным контрастированием. Также МРТ позволяет выявить признаки локального метастазирования заболевания. Если есть подозрение на отдаленное метастазирование заболевания, показана компьютерная томография, которая в зависимости от конкретного случая может быть проведена в объеме исследования брюшной полости или брюшной полости и грудной клетки.

В редких случаях, когда выполнение МРТ невозможно по техническим причинам или в связи с наличием противопоказаний к исследованию, а также при подозрении на отдаленное метастазирование, эффективным методом диагностики является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) [10].

Клинический случай

Пациент Е., 76 лет, обратился к урологу с жалобами на периодические ноющие боли в левой половине мошонки, увеличение размера левой половины мошонки. Из анамнеза известно, что данные жалобы беспокоили на протяжении 6 мес. Развитие начала заболевания пациент ни с чем не связывает. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился.

При осмотре пациента: состояние удовлетворительное, нормостенический тип телосложения (индекс массы тела $25,7 \text{ кг/м}^2$), кожные покровы бледно-розовой окраски. Живот не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации. Перитонеальные симптомы отрицательные. Объемных образований в брюшной полости не пальпировалось.

Наружные половые органы развиты правильно. Отмечалось увеличение левой половины мошонки, где пальпировалось округлое объемное образование яичка размером $9 \times 8 \times 10 \text{ см}$, бугристое, плотное, безболезненное. Яичко и придаток слева четко не дифференцировались. Нечетко пальпировалось незначительное скопление жидкости в полости левой половины мошонки. Левый семенной канатик не изменен. Паховые лимфатические узлы слева не увеличены, безболезненные, смещаемые, размером до $0,8 \text{ см}$. При амбулаторном обследовании данные общеклинических анализов крови, мочи, биохимические показатели крови, онкомаркеры в пределах возрастной нормы: уровни общего простатического специфического антигена — $0,73 \text{ нг/мл}$, альфа-фетопротеина (АФП) — $3,36 \text{ нг/мл}$, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) — $0,1 \text{ мМЕ/л}$, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 213 Ед/л .

При УЗИ органов мошонки наблюдалась эхокартина злокачественного образования яичка: левое яичко размером $3,7 \times 4,9 \times 7,6 \text{ см}$ ($V = 71,69 \text{ см}^3$) с множественными изо- и гипоехогенными включениями (рис. 1), нарушением дифференцировки между яичком и придатком, усилением кровотока в режиме доплеровского картирования. В некоторых плоскостях сканирования лоцировалась псевдокапсула между яичком и новообразованием. Малое гидроцеле слева (20 мл). Правое яичко без видимых изменений ($V = 12,8 \text{ см}^3$).

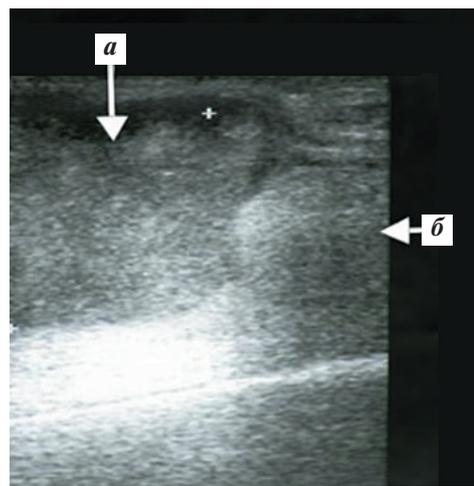


Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов мошонки. Определяются увеличение левого яичка в размере, наличие в его структуре множественных изо- и гипоехогенных включений: а — новообразование; б — яичко
Fig. 1. Ultrasound of the scrotum organs. An increase in the size of the left testicle, the presence of multiple iso- and hypoechoic inclusions in the structure is determined: a — neoplasm; б — testicle

При УЗИ органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства, мочевого пузыря патологии не выявлено. Отмечались увеличение объема предстательной железы до 33 см^3 , диффузные изменения ее структуры. По данным УЗИ мягких тканей изменения паховых и забрюшинных лимфатических узлов не определялись.

При рентгенографии органов грудной клетки патологии сердца и легких не выявлено. С учетом отсутствия повышения уровней онкомаркеров герминогенных опухолей яичка (АФП, β -ХГЧ) принято решение о проведении дообследования пациента: МРТ наружных половых органов, забрюшинного пространства и левой подвздошно-паховой области.

По данным МРТ, проведенного на аппарате Phillips Achieva с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с шагом 3 мм, с контрастным усилением препаратом омнискан 10,0 мл выявлены неопластические изменения паратестикулярной ткани слева. Патологические изменения яичка не диагностированы (рис. 2).

Данные МРТ: в паратестикулярной области слева определяется многоузловое объемное образование размером $9,1 \times 5,8 \times 7,5$ см с перегородками, сосудистыми структурами, четким неровным контуром, выраженным перифокальным отеком жировой клетчатки и небольшим экссудативным компонентом, ограничением свободной диффузии по измеряемому коэффициенту диффузии, диффузно-неоднородным накоплением контрастного препарата опухолью. Яички симметричные, нормальных размеров и однородной структуры. Утолщения оболочек

левого яичка не выявлено. Определяется умеренное гидроцеле слева. Регионарные лимфатические узлы не изменены.

На основании данных обследования пациенту был установлен клинический диагноз: опухоль левой половины мошонки TINOM0. С учетом быстрого прогрессирования заболевания, невозможности исключить развитие патологии из оболочек яичка и прорастание в них, а также возраста пациента было принято решение выполнить удаление опухоли левой половины мошонки паховым доступом с орхфуникулэктомией слева единым блоком.

Без технических трудностей 16.06.2021 пациенту была выполнена операция. Паратестикулярная опухоль оказалась тесно спаянной с оболочками яичка. При удалении препарата влагалищная оболочка не повреждена. Интраоперационно метастазов в паховых лимфатических узлах не выявлено.

Результаты гистологического исследования: макроскопически левое яичко с придатком в оболочке размером $5,5 \times 4,1 \times 2,5$ см. При вскрытии оболочек выделяется прозрачная жидкость. Яичко в капсуле размером $4,0 \times 2,5 \times 2,2$ см, на разрезе однородной структуры, светлокоричневого цвета. С оболочками яичка посредством

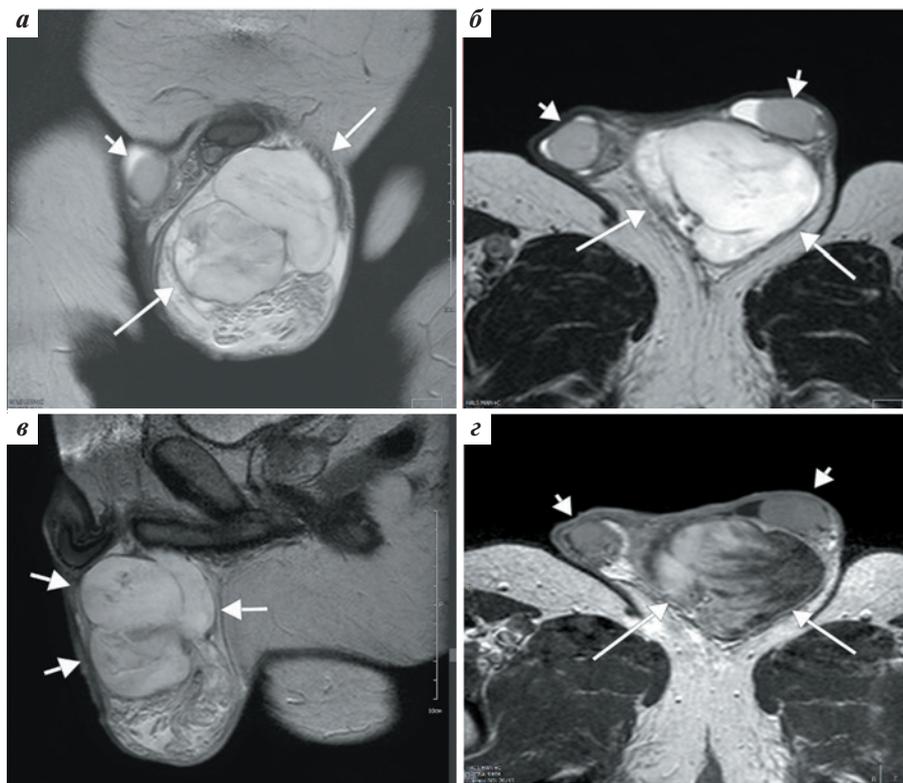


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы мошонки: T2-взвешенные изображения в коронарной (а), аксиальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях; г – T1-взвешенное изображение в аксиальной плоскости. Определяется многоузловое объемное образование с перегородками, выраженным патологическим контрастированием и небольшим экссудативным компонентом

Fig. 2. MRI images of the scrotum: T2-weighted, coronal (a), axial (b), sagittal (c) plane; г – T1-weighted image in the axial plane. A multinodular mass with septa, with pronounced pathological contrasting and a small exudative component is determined

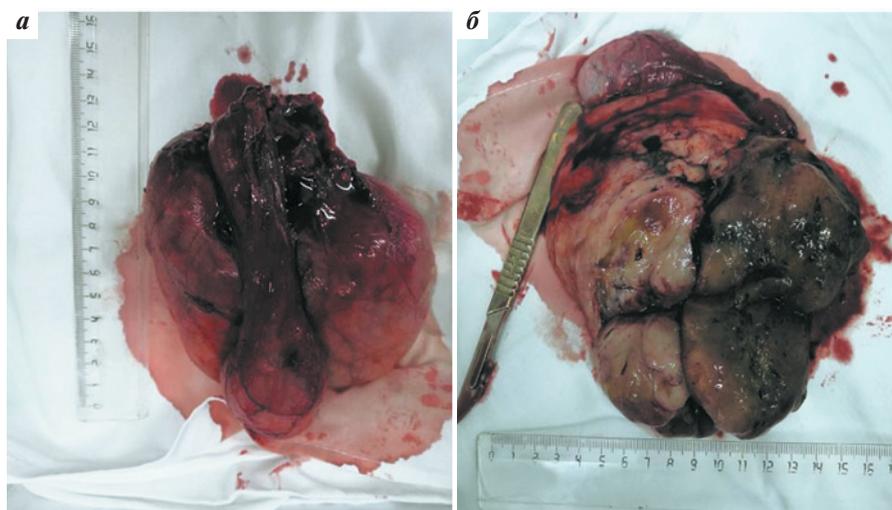


Рис. 3. Макропрепарат левого яичка с канатиком и опухолью паратестикулярных тканей: а — опухоль интимно спаяна капсулой с оболочками яичка; б — очаги кровоизлияний на разрезе опухоли

Fig. 3. Macropreparation of the left testicle with a cord and a tumor of paratesticular tissues: a — the tumor is intimately fused with a capsule with testicular membranes. Inthetesection: б — tumor with focio fhemorrhage

капсулы соединяется узел размером $11,0 \times 9,0 \times 6,0$ см мягкоэластической консистенции, серо-желтого цвета с очагами кровоизлияний (рис. 3).

Микроскопически: паратестикулярная опухоль, представляющая собой полиморфноклеточную саркому неясного гистогенеза. Ткань яичка без опухолевого роста. Семенной канатик интактен, край резекции семенного канатика вне опухоли. В препарате из оболочек яичка определяются мелкие фрагменты злокачественной опухоли. Лимфоваскулярной инвазии не выявлено. При иммуногистохимическом исследовании получены положительная реакция с антителами к виментину, десмину, CD34 и отрицательная реакция с антителами к кальпону, кальдесмону, гладкомышечному актину, миогенину, миоглобину, MYOD1, S100, CD68, PLAP, SALL4, CD117, HMB-45, мелану А, CD31, панцитокератину, AE1/AE3. **Заключение:** иммунофенотип опухоли точно определить не представляется возможным, нельзя исключить саркому из мышечной ткани, ангиосаркому.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Швы сняты на 8-е сутки. Рана зажила первичным натяжением. На 9-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии пациент выписан из стационара под наблюдение к онкоурологу по месту жительства. Консультирован в областном клиническом онкодиспансере. Назначена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастным усилением для выявления метастатического поражения. В ходе обследования очаговых образований органов брюшной полости, забрюшинного пространства, лимфаденопатии в исследуемой области не выявлено. Через 3 мес после операции при УЗИ

послеоперационного рубца и зон регионарного лимфооттока рецидива основного заболевания не выявлено, регионарные лимфатические узлы не изменены.

Обсуждение

Представлено клиническое наблюдение диагностики и успешного оперативного лечения саркомы паратестикулярных тканей и яичка. На основании данных общеклинических анализов крови, мочи, биохимических показателей крови, уровней онкомаркеров (общего простатического специфического антигена, АФП, ХГЧ, ЛДГ), УЗИ органов мошонки, органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства, мочевого пузыря, рентгенографии грудной клетки, МРТ наружных половых органов, забрюшинного пространства и левой подвздошно-паховой области пациенту был установлен клинический диагноз: опухоль левой половины мошонки T1N0M0. Пациенту выполнена орхифуниктуэктомия слева с удалением опухоли левой половины мошонки паховым доступом единым блоком. Объем оперативного вмешательства обусловлен относительно быстрым прогрессированием заболевания, невозможностью на дооперационном этапе исключить развитие патологии из оболочек яичка и прорастание в них, а также возрастом пациента. Исход вмешательства и ближайшего отдаленного результата лечения (через 3 мес) оценивается как удовлетворительный.

Ввиду редкости данной патологии объем обследования не имеет значимых отличий от порядка диагностического обследования при герминогенных опухолях яичка.

Заключение

Саркома паратестикулярных тканей — крайне редкая опухоль. Среди образований органов мошонки чаще всего встречается вторичное поражение яичка при опухолях гениталий либо органов малого таза. При выявлении новообразования органов мошонки диагностические методы выстраиваются по принципу от менее инвазивных и безопасных к более инвазивным и сопровождающимся лучевой нагрузкой. Так, на первом этапе исследования необходимо проведение УЗИ, а затем — МРТ. При необходимости поиска отдаленного метастатического поражения возможно выполнение мультиспиральной компьютерной томографии и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Гистологическая верификация образования позволяет предсказать прогноз и определить вероятность развития рецидива заболевания.

Пятилетняя выживаемость пациентов с паратестикулярной саркомой составляет 58–80 %, при низкодифференцированных опухолях — порядка 62 % в связи с частым метастазированием опухолей в регионарные лимфатические узлы и отдаленным вторичным распространением [11].

Описанный клинический случай представляет интерес, так как из-за редкой встречаемости опухоли предположить генез заболевания на дооперационном этапе зачастую не представляется возможным. Это может привести к недооценке тяжести состояния пациента и ошибкам диагностической тактики. Осведомленность о редких гистологических формах заболевания поможет увеличить выживаемость пациентов и повысить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park J.S., Kim J., Elghiatty A., Ham W.S. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine* 2018;97(37):e12390. DOI: 10.1097/MD.00000000000012390.
2. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
3. Alsidawi S., Westin G.F.M., Okuno S.H. Outcomes and predictors of survival in testicular sarcomas. *J Clin Oncol* 2017;35(6_suppl):404. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_SUPPL.404.
4. Keenan R.A., Riogh A.U.N.A., Stroiescu A. et al. Paratesticular sarcomas: a case series and literature review. *Ther Adv Urol* 2019;11:1756287218818029. DOI: 10.1177/1756287218818029.
5. Matias M., Carvalho M., Xavier L., Teixeira J.A. Paratesticular sarcomas: two cases with different evolutions. *Case Rep* 2014;2014(aug21 1):bcr2014205808. DOI: 10.1136/bcr-2014-205808.
6. Coleman J., Brennan M.F., Alektiar K., Russo P. Adult spermatic cord sarcomas: management and results. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):669–75. DOI: 10.1245/ASO.2003.11.014.
7. Nesrine M., Sellami R., Doghri R. et al. Testicular synovial sarcoma: a case report. *Cancer Biol Med* 2012;9(4):274. DOI: 10.7497/J.ISSN.2095-3941.2012.04.010.
8. Lavallée L.T., Delatour N.L.R., Cagiannos I. et al. A unique case of a sarcoma arising in a testicular non-seminomatous mixed germ cell tumour with a predominant yolk sac component. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):E81–3. DOI: 10.5489/CUAJ.10069.
9. tudniarek M., Skrobisz-Balandowska K., Modzelewska E. Scrotal imaging. *J Ultrason* 2015;15(62):245–58. DOI: 10.15557/JOU.2015.0021.
10. Federico S.M., Spunt S.L., Krasin M.J. et al. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1128–34. DOI: 10.1002/PBC.24430.
11. Khoubehi B., Mishra V., Ali M. et al. Adult paratesticular tumours. *BJU Int* 2002;90(7):707–15. DOI: 10.1046/J.1464-410X.2002.02992.X.

Вклад авторов

М.Е. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.Д. Кудрявцев: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
З.К. Глушницкая: обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.E. Novikov: development of research design, analysis of the obtained data, article writing;
A.D. Kudryavtsev: review of publications on the topic of the article, article writing;
Z.K. Glushnitskaya: processing of the material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Кудрявцев / A.D. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1957>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 24.10.2021. Принята к публикации: 25.02.2022.

Article submitted: 24.10.2021. Accepted for publication: 25.02.2022.

Злокачественные новообразования кожи у реципиентов ренальных трансплантатов: неизбежна ли отмена иммуносупрессии?

Д.В. Перлин¹, А.О. Шманев¹, А.Д. Перлина², А.В. Терентьев¹, П.А. Куликов¹

¹ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1

Контакты: Дмитрий Владиславович Перлин dvperlin@mail.ru

Введение. С постоянным увеличением числа реципиентов ренальных трансплантатов и продолжительности их жизни прогрессивно растет количество осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией. Среди них по мере увеличения ее продолжительности все большую долю занимают онкологические заболевания. Частота встречаемости последних примерно в 100 раз превышает заболеваемость в общей популяции. Существенную часть онкологических заболеваний после пересадки почки составляют новообразования кожи.

Материалы и методы. В клинике Волгоградского областного уронефрологического центра в период с 2010 по 2017 г. под наблюдением находились 4 пациента со злокачественными новообразованиями кожи. У 3 из них в период от 6 мес до 6 лет после трансплантации почки развилась саркома Капоши, у 1 больного диагностирован плоскоклеточный рак кожи через 10 лет после операции.

Результаты. После гистологической верификации в 2 случаях было выполнено иссечение новообразований с последующим снижением дозы иммуносупрессивных препаратов, в 1 случае – полная конверсия иммуносупрессивной терапии. На фоне терапии наблюдалась стабилизация состояния, однако в дальнейшем отмечалось ухудшение функции трансплантата, которое привело к потере функции почки и удалению трансплантатов. Пациенту с базальноклеточным раком кожи было проведено хирургическое лечение с курсом близкофокусной лучевой терапии, однако дальнейшее прогрессирование привело к смерти пациента.

Заключение. Пациенты после пересадки почки представляют собой группу высокого риска развития злокачественных образований кожи и смерти от онкологических заболеваний. Раннее выявление заболевания и полная отмена иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов кальциневрина, несмотря на высокую вероятность потери функции трансплантата, все еще зачастую остаются необходимыми условиями лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи.

Ключевые слова: трансплантация почки, саркома Капоши, плоскоклеточный рак кожи

Для цитирования: Перлин Д.В., Шманев А.О., Перлина А.Д. и др. Злокачественные новообразования кожи у реципиентов ренальных трансплантатов: неизбежна ли отмена иммуносупрессии? Онкоурология 2022;18(1):156–63. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-156-163.

Malignant neoplasms of the skin in recipients after kidney transplant: is the cancellation of immunosuppressive therapy inevitable?

D.V. Perlin¹, A.O. Shmanev¹, A.D. Perlina², A.V. Terentiev¹, P.A. Kulikov¹

¹Volgograd Regional Urology Center; 86 im. Generala Karbysheva St., Volzhskiy 404120, Russia;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Dmitry Vladislavovich Perlin dvperlin@mail.ru

Background. With a constant increase in the number of renal transplant recipients and an increase in their life expectancy, the number of complications associated with immunosuppressive therapy is progressively increasing. The incidences of oncological diseases are approximately 100 times higher than the incidence in the general population. Skin neoplasms constitute a significant part of oncological diseases after kidney transplantation.

Materials and methods. In our clinic in the period from 2010 to 2017, four patients with malignant neoplasms of the skin were observed. Three of them developed Kaposi's sarcoma in the period from 6 months to 6 years after kidney transplantation, one was diagnosed with squamous cell skin cancer 10 years after the operation.

Results. After histological verification, excision of neoplasms was performed in two cases, followed by a decrease in the dosage of immunosuppressive drugs; in one case, a complete conversion of immunosuppressive therapy was performed. During therapy, stabilization of the condition was noted, however, further deterioration in the function of the graft was noted, which led to the loss of kidney function and removal of the grafts. A patient with basal cell skin cancer underwent surgical treatment with a course X-ray radiation, but further progression led to the death of the patient.

Conclusion. Kidney transplant patients are at high risk of developing skin malignancies and death from cancer. Early detection of the disease and complete withdrawal of immunosuppressive drugs – calcineurin inhibitors, despite the high probability of loss of graft function are still often remain necessary conditions for the treatment of patients with skin malignant neoplasms.

Key words: kidney transplantation, Kaposi's sarcoma, squamous cell carcinoma

For citation: Perlin D.V., Shmanev A.O., Perlina A.D. et al. Malignant neoplasms of the skin in recipients after kidney transplant: is the cancellation of immunosuppressive therapy inevitable? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):156–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-156-163.

Введение

С постоянным увеличением числа реципиентов ре-нальных трансплантатов и продолжительности их жизни прогрессивно растет количество осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией. Среди них по мере увеличения ее продолжительности все большую долю занимают онкологические заболевания. Частота встречаемости последних примерно в 100 раз превышает заболеваемость в общей популяции [1, 2].

Существенную часть онкологических заболеваний после пересадки почки составляют новообразования кожи [3, 4].

Мы приводим собственные наблюдения злокачественных заболеваний кожи у пациентов после пересадки почки.

Материалы и методы

В клинике Волгоградского областного уронефрологического центра в период с 2010 по 2017 г. под наблюдением находились 4 пациента со злокачественными

новообразованиями кожи. У 3 из них в период от 6 мес до 6 лет после трансплантации почки развилась саркома Капоши, у 1 больного был диагностирован плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) через 10 лет после операции. Общие данные пациентов приведены в таблице.

У всех 3 пациентов с саркомой Капоши опухоли были локализованы на нижних конечностях, у 1 больного новообразования были также на лице (рис. 1). ПКРК первоначально был обнаружен в левой височной области головы.

Всем 4 пациентам трансплантация почки была выполнена от трупного донора. Функция трансплантата у 3 из 4 реципиентов была немедленная, у 1 пациента (с развившейся впоследствии саркомой Капоши) — отсроченная с началом восстановления диуреза на 8-е сутки.

Из 3 пациентов с саркомой Капоши 2 больных с момента операции получали базовую иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус, микофенолаты и метилпреднизолон, 1 пациент — циклоспорин,

Характеристика пациентов

Characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 (рак кожи) Patient 4 (skin cancer)
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male
Возраст, лет Age, years	45	52	58	42
Донор Donor	Трупный Cadaver	Трупный Cadaver	Трупный Cadaver	Трупный Cadaver
Тип заместительной терапии Renal replacement therapy	Додиализная трансплантация Predialysis transplantation	Гемодиализ Hemodialysis	Перитонеальный диализ Peritoneal dialysis	Гемодиализ Hemodialysis

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 (рак кожи) Patient 4 (skin cancer)
Продолжительность почечно-заместительной терапии до трансплантации почки, лет Duration of renal replacement therapy before kidney transplantation, years	—	2	1	6
Функция трансплантата Graft function	Отсроченная Delayed	Немедленная Immediate	Немедленная Immediate	Немедленная Immediate
Период от трансплантации почки до выявления новообразования Time between kidney transplantation and detection of the tumor	5 мес 5 months	6 лет 6 years	1 год 1 year	10 лет 10 years
Гистологический тип опухоли Histological tumor type	Саркома Капоши Kaposi's sarcoma	Саркома Капоши Kaposi's sarcoma	Саркома Капоши Kaposi's sarcoma	Плоскоклеточный рак кожи Squamous cell skin cancer
Исход Outcome	Трансплантат-эктомия Пациент жив Transplantectomy The patient is alive	Трансплантат-эктомия Пациент жив Transplantectomy The patient is alive	Трансплантат-эктомия Пациент жив Transplantectomy The patient is alive	Летальный исход от прогрессирования заболевания The patient died due to disease progression



Рис. 1. Саркома Капоши до конверсии терапии
Fig. 1. Kaposi's sarcoma before conversion of therapy

микофенолаты и метилпреднизолон. В ближайшем послеоперационном периоде 1 пациенту дополнительно проведен 7-дневный курс терапии препаратом антициклических антител (ATG) в связи с отсроченной функцией трансплантата. Пациент с ПКРК получал терапию такролимусом, мофетила микофенолатом и метилпреднизолоном.

Результаты

Период с момента трансплантации почки до появления новообразований у пациентов с саркомой Капоши составил от 5 мес до 6 лет. Во всех 3 случаях

первым этапом выполняли биопсию новообразований. После гистологической верификации в 2 случаях было проведено иссечение новообразований с последующим снижением дозы иммуносупрессивных препаратов, в 1 случае — полная конверсия с такролимуса на эверолимус в стартовой дозе 3,5 мг/сут с достижением целевой концентрации препарата 4–8 нг/мл. После проведенной конверсии наблюдалась стабилизация состояния с последующим регрессом образований в течение последующих 17 мес (рис. 2). На фоне снижения концентрации иммуносупрессивного препарата



Рис. 2. Частичный регресс кожных элементов через 1 мес после конверсии терапии
Fig. 2. Partial regression of skin elements 1 month after conversion of therapy



Рис. 3. Полный регресс кожных элементов
Fig. 3. Complete response

отмечены протеинурия до 2,4 г/сут и рост уровня креатинина крови до 260 мкмоль/л, потребовавшие увеличить дозу метилпреднизолона до 10 мг/сут. В течение последующих 3 мес вновь были зафиксированы прогрессивный рост новообразований и появление новых очагов, что явилось причиной прекращения иммуносупрессивной терапии, приведшей к потере функции почки и удалению трансплантата. Через 2 мес отмечен полный регресс образований (рис. 3). У остальных 2 пациентов с саркомой Капоши, несмотря на снижение дозы такролимуса до 1 мг/сут (пациент 2) и циклоспорина до 50 мг/сут (пациент 3), кожные изменения быстро прогрессировали. В обоих случаях также вынужденно была отменена иммуносупрессивная терапия, что привело к быстрой потере функции трансплантата и его удалению (рис. 4).

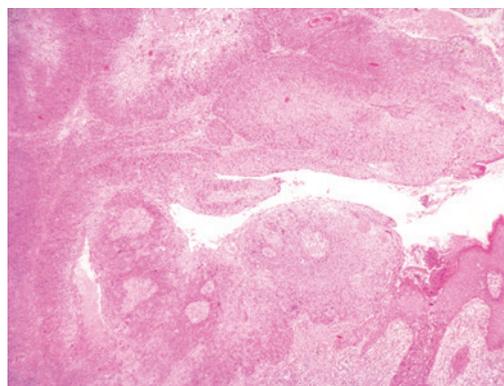


Рис. 5. Плоскоклеточный рак с участками низкой дифференцировки (окраска гематоксилином и эозином, × 100)
Fig. 5. Squamous cell carcinoma with areas of low differentiation (hematoxylin and eosin stain, × 100)

У пациента 4 новообразование кожи в височной области было обнаружено через 10 лет после трансплантации. Опухоль была иссечена, гистологически верифицирован базально-клеточный рак кожи, однако стекла и блоки не сохранились. Через 2 года был отмечен локальный рецидив образования, кроме того, выявлены новые очаги на коже лобной области и передней части грудной клетки. Все образования были широко иссечены с основанием, при гистологическом исследовании верифицирован ПКРК (рис. 5), дополнительно проведен курс близкофокусной лучевой терапии в дозе 80 Гр. Функция трансплантата на протяжении всего периода наблюдения оставалась стабильной. В связи с категорическим отказом пациента от прекращения иммуносупрессии схема терапии была конвертирована в двухкомпонентную (такролимус + метилпреднизолон).

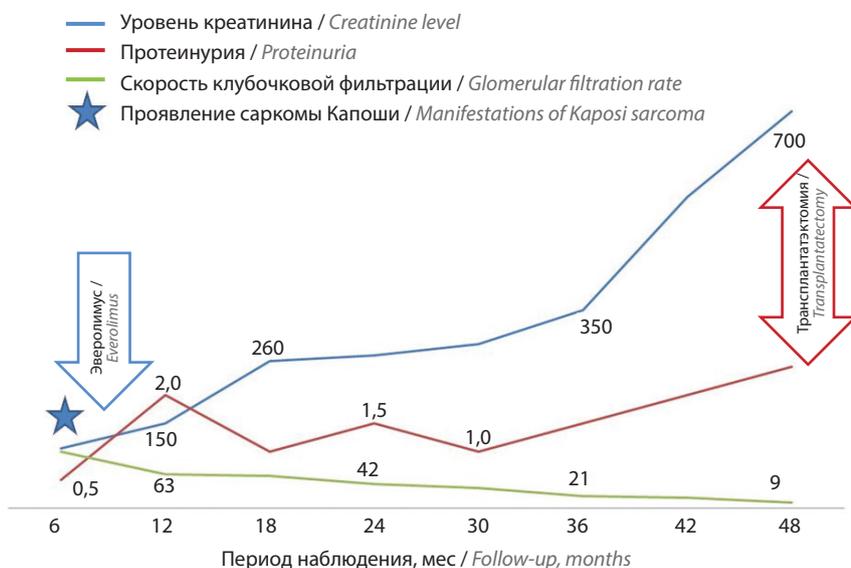


Рис. 4. Схема коррекции иммуносупрессивной терапии
Fig. 4. Immunosuppressive therapy correction scheme

Тем не менее еще через 6 мес вновь было зарегистрировано прогрессирование заболевания в мягкие ткани теменной области с поражением костей черепа (рис. 6). Несмотря на проводимую терапию, дальнейшее прогрессирование привело к смерти пациента через 3 года после диагностирования онкологического заболевания.

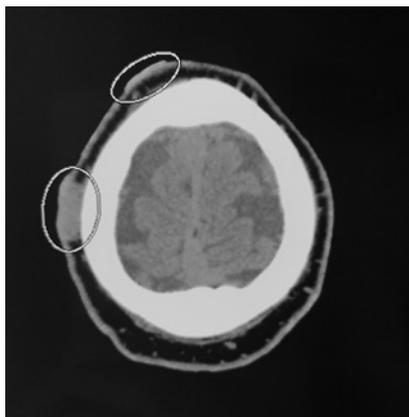


Рис. 6. Компьютерная томограмма костей черепа. Прогрессирование процесса в мягкие ткани теменной области с деструкцией костей черепа

Fig. 6. CT bones of skull. Progression of the process into the soft tissues of the parietal region with destruction skull bones

Обсуждение

Саркома Капоши — заболевание, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8-го типа и характеризующееся множественными кожными и внекожными новообразованиями эндотелиальной природы. Частота распространения классической формы саркомы Капоши значительно варьирует в различных географических областях от 0,14 на 1 млн населения (мужчин и женщин) до 10,5 на 1 млн мужчин и 2,7 на 1 млн женщин. Большую роль в развитии саркомы Капоши после пересадки почки, возможно, играет активация репликации вируса герпеса человека 8-го типа в крови, сопровождающаяся диссеминацией и поражением лимфатических эндотелиальных клеток. Последние превращаются в веретенообразные клетки, которые считаются предшественниками заболевания [5]. Некоторые веретенообразные клетки, вступая в фазу пролиферации, экспрессируют онкопротеины, которые стимулируют секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), одновременно повышая экспрессию рецепторов VEGF на эндотелиальных клетках. Таким образом, возникает порочный круг, играющий ключевую роль в развитии конечной пролиферативной фазы опухоли. Ингибиторы кальциневрина способствуют нарушению регуляции экспрессии рецепторов VEGF, тем самым стимулируя ангиогенез и повышая инвазивность опухолевых клеток за счет механизмов,

зависимых от факторов опухолевого роста (трансформирующего фактора роста β) [6]. Это определенным образом подтверждается полной регрессией саркомы Капоши у некоторых пациентов после отмены всей иммуносупрессивной терапии. Однако такая тактика почти неизбежно приводит к развитию острого отторжения и потере трансплантата.

В отличие от ингибиторов кальциневрина, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) блокируют индуцируемую факторами роста пролиферацию гемопоэтических и негемопоэтических клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и бронхов. Их антипролиферативный эффект не ограничен иммунной системой [7, 8]. Связывая mTOR, ингибиторы mTOR подавляют активацию киназы p70S6, что приводит к остановке клеточного цикла между фазами G и S. В частности, антиангиогенная активность эверолимуса связана в большей степени со снижением продукции VEGF. Таким образом, эверолимус угнетает рост некоторых васкуляризированных опухолей.

Назначение mTOR-ингибиторов в сочетании с редукцией базовой иммуносупрессивной терапии уже применялось с большим или меньшим успехом при лечении саркомы Капоши у пациентов после трансплантации почки [5, 6]. Однако их эффективность в подобных случаях пока не является доказанной [9].

Начало деградации кожных элементов саркомы некоторые исследователи отмечали в среднем через 3–4 мес [6, 7]. В нашем наблюдении прекращение появления новых кожных элементов и деградация старых отмечены через 1 мес после конверсии на эверолимус. В отличие от G. Stallone с соавт. [6], нам не удалось добиться полного исчезновения всех кожных проявлений саркомы Капоши, однако мы получили стойкую ремиссию заболевания в течение более 17 мес последующего наблюдения при продолжающейся постепенной регрессии новообразований. Ранее в ряде случаев мы наблюдали полную регрессию всех элементов саркомы после отмены иммуносупрессии, которая сопровождалась в конечном итоге потерей трансплантата [10]. Поэтому в данном случае сложно определить, является ли достигнутая стойкая ремиссия результатом прямого воздействия эверолимуса или же следствием отмены такролимуса, а возможно, сочетанием этих факторов.

Результатами некоторых исследований было показано достоверное увеличение протеинурии после перевода пациентов на терапию mTOR-ингибиторами как с циклоспорином, так и с азатиоприном. Потому это явление не может быть объяснено только гемодинамическим эффектом отмены ингибиторов кальциневрина [11]. Значительное увеличение протеинурии до 2,4 г/сут у описанного нами пациента отмечено через 3 нед после отмены такролимуса и назначения эверолимуса. По некоторым данным, это явление носит обратимый характер после возвращения применения

препаратов кальциневрина [11]. Мы не сочли возможным вновь перейти на такролимус в связи большим риском прогрессии саркомы. Тем не менее уровень протеинурии удалось стабилизировать и даже снизить до 0,4–0,5 г/сут увеличением пероральной дозы метилпреднизолона до 10 мг/сут.

Главный риск уменьшения иммуносупрессии заключается в опасности развития острого и хронического отторжения. Несмотря на довольно быстрое увеличение протеинурии, у нашего пациента уровень креатинина плазмы не повышался в течение всего периода наблюдения после полной отмены такролимуса.

Базально-клеточный рак и ПКРК объединены в группу немеланомных опухолей кожи и происходят из эпителиальных клеток. Источником развития базально-клеточного рака кожи являются клетки базального слоя эпителия, источником ПКРК – кератиноциты кожи. Самым значимым фактором риска спорадических (ненаследственных) форм немеланомных опухолей кожи следует считать воздействие ультрафиолетового излучения. Во многих случаях немеланомные опухоли кожи развиваются на фоне предсуществующих предопухолевых новообразований (например, актинического кератоза или кератоакантомы).

В 2014 г. в России под наблюдением находились 393536 больных с немеланомными опухолями кожи (269,3 случая на 100 тыс. населения). Прирост заболеваемости составил 2,6 % у мужчин (9-е место по величине прироста) и 10,6 % у женщин (7-е место по величине прироста). Средний возраст заболевших составил 68,7 года. Доля больных с I и II стадиями на момент выявления заболевания достигла 96,6 % [12].

Около половины всех злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации – злокачественные образования кожи [3, 4]. Наиболее важными факторами риска развития злокачественных новообразований кожи у пациентов после трансплантации органов являются количество солнечного света и возраст на момент трансплантации. В значительной мере заболеваемость зависит от продолжительности пребывания на солнце. В регионах с ограниченным воздействием солнца, таких как Нидерланды, риск опухоли кожи составляет 10 % через 10 лет после трансплантации и 40 % через 20 лет [13]. В регионах с высокой степенью воздействия солнца, таких как Австралия, заболеваемость составляет 45 % через 11 лет после трансплантации и 70 % через 20 лет [14].

Базально-клеточная карцинома встречается намного чаще, чем ПКРК. Тем не менее частота ПКРК у реципиентов трансплантата в 40–250 раз выше, чем в общей популяции, тогда как частота базально-клеточной карциномы в 10 раз выше у пациентов после трансплантации [15, 16]. Это приводит к изменению

соотношения базально-клеточной карциномы/ПКРК. Нормальная популяция имеет соотношение 5:1, тогда как у пациентов с трансплантатами среднее соотношение составляет от 1:1,8 до 1:2,3 (диапазон от 1:1,2 до 1:15) [1, 2, 16].

Степень солнечного повреждения в возрасте до 20 лет влияет на частоту ПКРК [17]. По сравнению с населением в целом у пациентов с трансплантатами, подвергающихся высокому воздействию солнечного света, наблюдается 21-кратное увеличение риска рака кожи по сравнению с 4–7-кратным увеличением у пациентов с ограниченным солнечным воздействием [1, 16]. Солнечное повреждение в возрасте до 30 лет является основным фактором риска ПКРК после трансплантации [15], также риск выше у тех, у кого трансплантация была после 35 лет [18]. Другие независимые факторы риска – количество кератотических поражений кожи, таких как вирусные бородавки и актинические кератозы [15], сахарный диабет [19], мужской пол и работа на открытом воздухе [20–22].

У пациентов с трансплантатами ПКРК гораздо более агрессивен, часто рецидивирует и приводит к летальному исходу [23, 24]. Развитие метастазов в лимфатических узлах при злокачественных новообразованиях кожи встречается у 5,8 % пациентов, при этом у 75 % больных причиной метастазирования являлся ПКРК [16].

Среди 5,1 % пациентов после трансплантации, которые умирали от рака кожи, у 60 % был ПКРК и у 33 % меланома [16], что представляет собой 10-кратное увеличение смертности от ПКРК [25]. Это резко контрастирует с уровнем смертности от рака кожи среди населения в целом, где меланома является наиболее частой причиной смерти.

Исследователи выявили, что количество случаев рака увеличивалось в зависимости от продолжительности иммуносупрессии и составляло 20,7 % через 5 лет, 37,35 % через 10 лет и 53,08 % через 15 лет после трансплантации [26].

Исход заболевания напрямую зависит от своевременности его выявления. Поэтому осмотр дерматолога должен быть включен в перечень обязательных обследований всех пациентов после пересадки почки. При этом частота осмотров, по-видимому, не должна уменьшаться с увеличением срока после трансплантации.

Заключение

Пациенты после пересадки почки представляют собой группу высокого риска развития злокачественных образований кожи и смерти от онкологических заболеваний. Раннее выявление заболевания и полная отмена иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов кальциневрина, несмотря на высокую вероятность потери функции трансплантата, все еще зачастую остаются необходимыми условиями лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1994;99–109.
- Gupta A.K., Cardella C.J., Haberman H.F. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986;122(11):1288–93. DOI: 10.1001/archderm.1986.01660230080015.
- Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996;28(2):876–78.
- London N.J., Farmery S.M., Will E.J. et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995;346(8972):403–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)92780-8.
- Montaner S., Sodhi A., Molinolo A. et al. Endothelial infection with KSHV genes *in vivo* reveals that vGPCR initiates Kaposi's sarcomagenesis and can promote the tumorigenic potential of viral latent genes. *Cancer Cell* 2003;3(1):23–36. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00237-4.
- Stallone G., Schena A., Infante B. et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352(13):1317–23. DOI: 10.1056/NEJMoa042831.
- Campistol J.M., Gutierrez-Dalmau A., Torregrosa J.V. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation* 2004;77(5):760–2. DOI: 10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b.
- Peters T., Traboulsi D., Tibbles L.A., Mydlarski P.R. Sirolimus: a therapeutic advance for dermatologic disease. *Skin Therapy Lett* 2014;19(4):1–4.
- Descoedres B., Giannini O., Graf T. et al. No effect of sirolimus for Kaposi sarcoma in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2006;81(10):1472–4. DOI: 10.1097/01.tp.0000203322.99037.d2.
- Александров И.В., Молочков В.А., Перлина А.Д. и др. Применение эверолимуса при лечении саркомы Капоши после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2015;17(2):60–3. [Alexandrov I., Molochkov V., Perlina A. et al. Everolimus for Kaposi's sarcoma treatment after kidney transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2015;17(2):60–3. (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-60-63.
- Van den Akker J.M., Wetzels J.F., Hoitsma A.J. Proteinuria following conversion from azathioprine to sirolimus in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2006;70(7):1355–7. DOI: 10.1038/sj.ki.5001792.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
- Hartevelt M.M., Bavinck J.N., Kootte A.M. et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in Netherlands. *Transplantation* 1990;49(3):506–9. DOI: 10.1097/00007890-199003000-00006.
- Sheil A.G., Disney A.P., Mathew T.G. et al. Malignancy following renal transplantation. *Transplant Proc* 1992;24(5):1946–7.
- Bavinck J.N., De Boer A., Vermeer B.J. et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993;129(3):242–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11841.x.
- Penn I. Skin disorders in organ transplant recipients. External anogenital lesions. *Arch Dermatol* 1997;133(2):221–3.
- Marks R., Jolley D., Lectsas S., Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust* 1990;152(2):62–6. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb124456.x.
- Dyall-Smith D., Ross J.B. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia, Canada. *Australas J Dermatol* 1995;36(2):79–82. DOI: 10.1111/j.1440-0960.1995.tb00937.x.
- Gruber S.A., Gillingham K., Sothorn R.B. et al. *De novo* cancer in cyclosporine-treated and non-cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1994;8(4):388–95.
- Liddington M., Richardson A.J., Higgins R.M. et al. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1989;76(10):1002–5. DOI: 10.1002/bjs.1800761005.
- Euvrard S., Kaniakis J., Pouteil-Noble C. et al. Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995;33(2 Pt 1):222–9. DOI: 10.1016/0190-9622(95)90239-2.
- Naldi L., Fortina A.B., Lovati S. et al. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70(10):1479–84. DOI: 10.1097/00007890-200011270-00015.
- Ramsay H.M., Fryer A.A., Reece S. et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):167–76. DOI: 10.1053/ajkd.2000.8290.
- Barrett W.L., First M.R., Aron B.S., Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72(7):2186–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2186::aid-cncr2820720720>3.0.co;2-2.
- Euvrard S., Chardonnet Y., Pouteil-Noble C. et al. Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72(7):2198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2198::aid-cncr2820720722>3.0.co;2-q.
- Moloney F.J., Comber H., O'Lorcain P. et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154(3):498–504. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.07021.x.

Вклад авторов

Д.В. Перлин: разработка дизайна статьи;

А.О. Шманев, А.Д. Перлина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Терентьев, П.А. Куликов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа.

Authors' contributions

D.V. Perlin: research design of article;

A.O. Shmanev, A.D. Perlina: obtaining data for analysis, analysis of the data, article writing;

A.V. Terentiev, P.A. Kulikov: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Перлин / D.V. Perlin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

А.О. Шманев / A.O. Shmanev: <https://orcid.org/0000-0002-8807-8819>

А.Д. Перлина / A.D. Perlina: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>

А.В. Терентьев / A.V. Terentiev: <https://orcid.org/0000-0003-4711-9837>

П.А. Куликов / P.A. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» 15.07.2021.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the biomedical ethics committee of Volgograd Regional Uronephrology Center on 15.07.2021.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 07.08.2021. **Принята к публикации:** 13.10.2021.

Article submitted: 07.08.2021. **Accepted for publication:** 13.10.2021.



Борису Ивановичу Долгушину – 70 лет

15 февраля 2022 г. исполнилось 70 лет Борису Ивановичу Долгушину, директору Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, лауреату премии Правительства РФ в области науки и техники

Борис Иванович родился в Тамбове, в семье врачей. Его родители — медики в первом поколении, ставшие основателями самой многочисленной в Тамбовской области врачебной династии, включающей 13 врачей, в том числе трех заслуженных врачей Российской Федерации и двух профессоров. Общий трудовой стаж династии врачей Долгушиных насчитывает более 300 лет.

После окончания в 1975 г. лечебного факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова Б.И. Долгушин обучался в клинической ординатуре, затем — в аспирантуре Онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР по специальности «онкология-рентгенология». В 1980 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Ангиографическая диагностика вторичных опухолей в печени», после чего работал в разных научных должностях в рентгенодиагностическом отделении Центра. В 1989 г. Борис Иванович защитил докторскую диссертацию на тему «Абдоминальная ангиография в комплексной диагностике опухолей у детей».

Вся его последующая трудовая деятельность неразрывно связана с РОНЦ им Н.Н. Блохина, где он прошел путь до вершин профессионального мастерства, от начинающего врача до общепризнанного лидера в вопросах организации и клинического применения методов лучевой диагностики и интервенционно-радиологических методов лечения, от младшего научного сотрудника до руководителя крупнейшего специализированного многопрофильного института, в котором представлены все современные направления лучевой диагностики, радиотерапии и интервенционной радиологии.

Благодаря организаторским способностям, профессиональному таланту и новаторскому подходу к решению возложенных на него задач Борис Иванович Долгушин успешно провел реорганизацию всех структурных подразделений радиологической службы РОНЦ им Н.Н. Блохина, объединив их в службу, осуществив ее техническое и технологическое перевооружение, подготовив специалистов-практиков и научных работников высокой квалификации, способных высокоэффективно решать самые сложные задачи диагностики и лучевого

лечения в онкологии, развивать медицинскую науку в соответствии с требованиями времени.

Еще в 1998 г. первым в стране он полностью перевел огромный отдел лучевой диагностики на беспленочную цифровую технологию, первый в онкологической практике создал специализированное 12-коечное отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения и первое в стране рентген-эндоскопическое отделение. Он первый начал создавать рабочие места диагностов-онкологов, одинаково профессионально использующих разные лучевые технологии, объединенные по органному и системному принципу. Инициировал и принял активное участие в создании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина Центра позитронной эмиссионной томографии.

В настоящее время под руководством Бориса Ивановича трудятся более 300 сотрудников, из них 20 профессоров и докторов наук, более 40 кандидатов наук, половина коллектива — специалисты с высшим медицинским и техническим образованием. В течение дня в НИИ клинической и экспериментальной радиологии проходят обследование

и лечение более 900 онкологических пациентов, которым проводится около 1,5 тыс. диагностических исследований и около 300 лечебных радиологических вмешательств.

Борис Иванович Долгушин – профессор кафедры рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, в создании этой кафедры он принимал активное участие. Профессор ведет активную преподавательскую и научную работу, под его руководством защищены 7 докторских и 29 кандидатских диссертаций, многие из его учеников выросли до уровня руководителей профильных служб в ряде специализированных медицинских центров России и СНГ. Борис Иванович – автор более 360 научных работ, 11 монографий, еще 6 написанных под его редакцией авторских свидетельств и патентов, учебных фильмов.

Он разработал и внедрил широкий спектр новаторских, не требующих наркоза интервенционных радиологических методик лечения онкологических пациентов с заболеваниями печени и желчных протоков, почек и мочеточников, дыхательной, костной и пищеварительной систем, шадящие технологии лечения послеоперационных осложнений торакоабдоминальных хирургических вмешательств, в разы снизившие послеоперационную смертность.

Достижения Б.И. Долгушина в научно-практической и организационной деятельности не остались незамеченными для профессионального сообщества. Борис Иванович – председатель ученого совета НИИ клинической и экспериментальной радиологии, член совета НИИ клинической онкологии, объединенного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член редколлегий нескольких профессиональных журналов, главный редактор «Онкологического журнала: лучевая диагностика, лучевая терапия», председатель проблемной комиссии «Диагностическая и лечебная интервенционная радиология» Научного совета РАН и Минздрава России, член Российского, Европейского и Североамериканского обществ рентгенологов, президент национального общества интервенционных онкорadiологов. Вот уже 5 лет проводится научно-образовательный конгресс с иностранным участием «Онкорadiологический конгресс: лучевая диагностика, лучевая терапия», бессменным председателем организационного совета которого является Б.И. Долгушин.

Важными вехами в жизни Бориса Ивановича стали также присвоение звания профессора по специальности «онкология» (1997), избрание членом-корреспондентом РАМН по специальности «лучевая

диагностика» (2007) и академиком РАН по специальности «онкорadiология» (2016).

Государство и профессиональное сообщество высоко оценили заслуги Бориса Ивановича Долгушина перед отечественным здравоохранением и медицинской наукой. Он награжден медалью «В память 850-летия Москвы» (1997), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2002), лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2002), лауреат премии РАН им. Н.Н. Петрова за лучшую научную работу по онкологии (2009), награжден орденом Дружбы (2021).

В 2021 г. был открыт новый 7-этажный радиологический корпус в НИИ клинической и экспериментальной радиологии, который создан при активном участии Бориса Ивановича в 2014 г.

Простое перечисление достижений профессора Б.И. Долгушина никоим образом не исчерпывает представлений о нем как о враче, ученом, руководителе, личности. Он более требователен к себе, чем к подчиненным, в то же время он удивительно добрый, теплый, дружелюбный, мягкий в общении, отзывчивый человек, коллега и друг.

Борис Иванович вырастил двух сыновей, один из которых идет по стопам отца, в дружной семье Бориса Ивановича подрастают четверо внуков.

Друзья, коллеги и ученики, редакция журнала «Онкоурология» от души поздравляют Бориса Ивановича Долгушина с юбилеем, желают ему доброго здоровья, долгих лет жизни, дальнейших успехов в активной и плодотворной деятельности на благо населения страны, отечественного здравоохранения и медицинской науки.