

№ 1 ОНКОУРОЛОГИЯ CANCER UROLOGY

2025

Том 21 / Vol. 21

**Перспективы количественной МРТ
в диагностике рака предстательной
железы**

**Факторы прогноза выживаемости больных
после хирургического лечения
при раке верхних мочевых путей**

**Использование кожно-фасциальных
лоскутов для пластики раневых
дефектов промежности после обширных
хирургических вмешательств**

XX КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Москва, 9–10 октября 2025 г.

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»



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

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

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

<https://oncourology.abvpress.ru>

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему
oncourology.abvpress.ru/oncur/index
Редактор Н.В. Жукова
Координатор Д.В. Перепечин
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. 2025.
Том 21. № 1. 1–132
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор» 127273,
Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
<https://oncourology.abvpress.ru>

1
ТОМ 21
'25

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

Русakov 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

Шевчук Ирина Мусаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отдела Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва, Россия)

КООРДИНАТОР

Перепечин Дмитрий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, советник Российской академии естественных наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Братчиков Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач высшей квалификационной категории по урологии; академик РАЕН; член Европейской ассоциации урологов; член бюро секции урологии (№ 20) ученого Совета Министерства здравоохранения РФ и РАМН; член Президиума Российского общества урологов; член правления Российского общества онкоурологов; член Ученого совета Российского бальнеологического общества; председатель Курского отделения Российского общества урологов (Курск, Россия)

Велиев Евгений Ибадович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

Говоров Александр Викторович, д.м.н., заведующий онкоурологическим отделением № 80 ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

Поляков Сергей Львович, д.м.н., директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
научно-практический
рецензируемый
журнал

САРКОМЫ
костей, мягких тканей
и опухоли кожи

**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
Online версия журнала
доступна по адресу:
<http://journals.abvpress.ru/our>

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОПУХОЛИ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ
В ОНКОЛОГИИ**
THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

**Хирургия
и ОНКОЛОГИЯ**

**РОССИЙСКИЙ
АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ**

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

**СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология**
СЕГОДНЯ
www.abvpress.ru

**ТРАВМАТОЛОГИЯ
и ортопедия**
СЕГОДНЯ

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
ИЗДАНИЕ

**Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

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

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

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

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



<https://oncourology.abvpress.ru>

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

FOUNDED IN 2005

1
VOL. 21
'25

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Articles should be sent to the electronic
editorial system <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index>
Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor D.V. Perepechin
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

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

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

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

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

Cancer urology. 2025.
Vol. 21. No 1. 1–132
© Design, layout PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

<https://oncourology.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

Shevchuk, Irina M., MD, PhD, Leading Researcher of the Oncology Department, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Associate Professor of the Department of Oncology of Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (Moscow, Russian Federation)

COORDINATING EDITOR

Perepechin, Dmitriy V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Oncourology, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Advisor to the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Bratchikov, Oleg I., MD, PhD, Professor, Head of the Urology Department of the Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; chief/freelance specialist—urologist of the Kursk Oblast Health Committee; Doctor of the highest qualification category in urology; Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; Member of the European Association of Urology; Member of the Bureau of the Urology Section (No. 20) of the Scientific Council of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian Academy of Medical Sciences; Member of the Presidium of the Russian Society of Urology; Member of the Board of the Russian Association of Oncological Urology; Member of the Academic Council of the Russian Balneological Society; Chairman of the Kursk Branch of the Russian Society of Urology (Kursk, Russia)

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

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

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

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

Darenkov, Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Urologist, City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

Polyakov, Sergey L., MD, PhD, Director of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Republic of Belarus)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

Martov, Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак предстательной железы

<i>М.И. Волкова, И.С. Аль-Акел, Я.В. Гриднева, И.А. Покатаев, О.Р. Синицина, С.А. Парте</i> Нужна ли биопсия предстательной железы мужчинам 75 лет и старше?	17
<i>А.А. Камалов, Л.М. Михалева, В.К. Карпов, Д.А. Охоботов, Т.Б. Тахирзаде, А.М. Пишихачев, О.Ю. Нестерова, Б.М. Шапаров, А.А. Стригунов, В.В. Печникова, О.А. Османов</i> Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы	25
<i>Р.В. Новиков, В.К. Карандашов, Т.В. Живулина, О.И. Пономарева, И.А. Буровик, С.А. Тятков, А.В. Кулиш, В.В. Протошак, Г.А. Ляскович, С.Н. Новиков</i> Непосредственные результаты промежуточной имплантации парaproстатического биодеградируемого спейсера.	35
<i>Л.Р. Абуладзе, Д.С. Семенов, М.Д. Варюхина</i> Рак предстательной железы. Перспективы применения количественной магнитно-резонансной томографии.	50
<i>А.Б. Гольбиц</i> Рецензия на статью «Рак предстательной железы. Перспективы применения количественной магнитно-резонансной томографии»	59

Рак мочевого пузыря

<i>А.С. Орлов, В.О. Магер, В.П. Щеглова, Д.А. Коваленко, Д.А. Сорочкин, С.Э. Иванов</i> Предикторы выживаемости пациентов с уротелиальным раком верхних мочевых путей после хирургического лечения	60
<i>В.М. Мерабишвили, М.В. Беркут, А.К. Носов, С.С. Багненко</i> Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (С67). Распространенность, качество учета, погодичная летальность. Часть I	71
<i>М.Н. Ali, M.E. Elazab, T.A. Salem, N.M. Hussien, M.M. Zaza</i> Comparative study between intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette–Guérin in high risk superficial bladder cancer	84

Рак почки

<i>Р.В. Орлова, М.И. Школьник, М.И. Глузман, О.А. Богомолов, А.В. Козлов, С.А. Сидорова, И.О. Руткин</i> Случай лечения местно-распространенного почечно-клеточного рака с наличием опухолевого тромба в нижней полой вене с использованием комбинации пембролизумаб + леватиниб	92
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>М.И. Волкова, Е.В. Черепанова, Я.В. Гриднева, И.С. Аль-Акел</i> Опыт реконструкции дефектов промежности кожно-фасциальным лоскутом «лепесток лотоса» после иссечения злокачественных опухолей кожи аногенитальной зоны	100
<i>А.М. Пожарицкий, А.И. Ролевич, Л.Н. Суслов, А.Н. Рябчевский</i> Органосохраняющее лечение рака почки на фоне аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек	107
<i>А.А. Томилов, Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова</i> Восстановление работы искусственного мочевого сфинктера у пациента с деструкцией уретры в месте стояния манжеты. Клинический случай	112

ОБЗОР

М.Е. Абрамов, Э.Р. Израелян, А.С. Царева, А.А. Румянцев, К.А. Фирсов, В.Б. Матвеев

Аспекты гипогонадизма у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение. Обзор литературы 119

РЕЗОЛЮЦИЯ

Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов 126

ЮБИЛЕЙ

Жанабаю Дербесеновичу Жумагазину — 70 лет 130

НЕКРОЛОГ

Памяти выдающегося врача и ученого Михаила Ивановича Давыдова 131

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 132

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	16
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Prostate cancer

<i>M.I. Volkova, I.S. Al-Akel, Ya.V. Gridneva, I.A. Pokataev, O.R. Sinitsina, S.A. Parts</i> Do men aged 75 years and older need prostate biopsy?	17
<i>A.A. Kamalov, L.M. Mikhaleva, V.K. Karpov, D.A. Okhobotov, T.B. Takhirzade, A.M. Pshikhachev, O.Yu. Nesterova, B.M. Shaparov, A.A. Strigunov, V.V. Pechnikova, O.A. Osmanov</i> Viral microbiome of prostate tissue in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer	25
<i>R.V. Novikov, V.K. Karandashov, T.V. Zhiyulina, O.I. Ponomareva, I.A. Burovik, S.A. Tyatkov, A.V. Kulish, V.V. Protoshchak, G.A. Lyasovich, S.N. Novikov</i> Immediate results of perineal implantation of a prostate-rectum biodegradable spacer	35
<i>L.R. Abuladze, D.S. Semenov, M.D. Varyukhina</i> Prostate cancer. Future of using quantitative magnetic resonance imaging	50
<i>A.B. Golbits</i> Review of the article “Prostate cancer. Future of using quantitative magnetic resonance imaging”	59

Urinary bladder cancer

<i>A.S. Orlov, V.O. Mager, V.P. Shcheglova, D.A. Kovalenko, D.A. Sorochkin, S.E. Ivanov</i> Predictors of survival in patients with upper tract urothelial carcinoma after surgical treatment	60
<i>V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, A.K. Nosov, S.S. Bagnenko</i> State of oncological care in Russia: bladder cancer (C67). Incidence, quality of patient follow-up, annual mortality. Part I	71
<i>M.H. Ali, M.E. Elazab, T.A. Salem, N.M. Hussien, M.M. Zaza</i> Comparative study between intravesical gemcitabine <i>versus</i> bacillus Calmette–Guérin in high risk superficial bladder cancer.	84

Renal cancer

<i>R.V. Orlova, M.I. Shkolnik, M.I. Gluzman, O.A. Bogomolov, A.V. Kozlov, S.A. Sidorova, I.O. Rutkin</i> Clinical case of locally advanced renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus treated with VEGFR-TKI/IO combination pembrolizumab + lenvatinib	92
---	----

CLINICAL NOTES

<i>M.I. Volkova, E.V. Cherepanova, Ya.V. Gridneva, I.S. Al-Akel</i> Experience of the perineum defects reconstruction with the fasciocutaneous lotus petal flap after resection of anogenital skin tumors	100
<i>A.M. Pozharytski, A.I. Rolevich, L.N. Suslov, A.N. Ryabchevski</i> Organ-sparing treatment of kidney cancer in the context of autosomal dominant polycystic kidney disease	107
<i>A.A. Tomilov, E.I. Veliev, E.N. Golubtsova</i> Clinical case of artificial urinary sphincter function restoration in a patient with urethral destruction at the cuff site	112

REVIEW

<i>M.E. Abramov, E.R. Israelyan, A.S. Tsareva, A.A. Rumyantsev, K.A. Firsov, V.B. Matveev</i> Aspects of hypogonadism in oncological patients receiving antitumor treatment. Literature review.	119
---	-----

RESOLUTION

Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting 126

JUBILEE

Zhanabay Derbesenovich Zhumagazin is 70 years old! 130

OBITUARY

In memory of the outstanding physician and scientist Mikhail Ivanovich Davydov 131

INFORMATION FOR AUTHORS 132

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 2025 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору О.И. Братчикову, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору Б.Г. Гулиеву, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.С. Артемьевой, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Булычкину, к.б.н. С.В. Винокуровой, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. Л.В. Москвиной, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. К.А. Фирсову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 1-го выпуска журнала за 2025 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 2025, the journal's pool of external reviewers consist of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskiy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor O.I. Bratchikov; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor B.G. Guliev; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); A.K. Nosov, DMSc; A.S. Artem'eva, PhD; V.A. Biryukov, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; S.V. Vinokurova, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; L.V. Moskvina, PhD; A.M. Popov, PhD; K.A. Firsov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 1st volume of the journal in 2025.

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

Нужна ли биопсия предстательной железы мужчинам 75 лет и старше?

М.И. Волкова^{1,2}, И.С. Аль-Акел¹, Я.В. Гриднева^{1,3}, И.А. Покатаев¹, О.Р. Синицина¹, С.А. Парте¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное ш., 18А, стр. 7;

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

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – оценить целесообразность и безопасность биопсии предстательной железы у мужчин ≥ 75 лет с бессимптомным раком предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные 206 пациентов в возрасте ≥ 75 лет с бессимптомным верифицированным РПЖ. Медиана возраста – 83,0 (76,0–97,0) года. Показанием к биопсии служили повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 4 нг/мл (188 (91,3 %)), пальпируемая опухоль предстательной железы (8 (3,9 %)) или выявленные при магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменения, подозрительные в отношении РПЖ (10 (4,8 %)). Медиана исходного уровня ПСА – 11,9 (1,8–103,0) нг/мл. Всем больным выполнена биопсия предстательной железы.

Результаты. Осложнения биопсии предстательной железы отмечены у 3 (1,5 %) из 206 больных. Аденокарцинома предстательной железы верифицирована во всех случаях (грейд ISUP 4–5 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) – в 50 (24,3 %) образцах). Категория cT3–4 диагностирована в 49 (23,8 %), cN1 – в 12 (5,8 %), cM0 – в 206 (100 %) наблюдениях. В группы промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска классифицировано 133 (64,6 %) больных. У пациентов в возрасте ≥ 80 лет по сравнению с больными 75–79 лет отмечено достоверное увеличение доли аденокарцином с грейдом ISUP 4–5 (26,8 % vs. 14,3 %), категорией T3–4 (26,8 % vs. 11,9 %), а также частоты РПЖ групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска (68,3 % vs. 50,0 %) ($p < 0,05$ для всех). Частота выявления РПЖ групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска оказалась значимо выше при уровне ПСА ≥ 10 нг/мл ($p < 0,0001$) и достигла 100 % при МРТ-изменениях предстательной железы PI-RADS 5 (Prostate Imaging Reporting and Data System). В 15 (7,3 %) наблюдениях применяли отсроченное, в 92 (44,6 %) – радикальное, в 99 (48,1 %) – немедленное лекарственное лечение. При медиане наблюдения 38,6 (1,4–234,2) мес умерли 17 (8,3 %) из 206 больных, включая 4 (1,9 %) пациентов, умерших от РПЖ. Различий в выживаемости между группами лечения не выявлено.

Заключение. Биопсия предстательной железы у мужчин ≥ 75 лет ассоциирована с низкой частотой осложнений. Частота выявления агрессивных форм РПЖ в возрасте ≥ 75 лет высока и возрастает по мере старения. Вероятность выявления агрессивного РПЖ значимо увеличивается при исходном уровне ПСА ≥ 10 нг/мл и визуализируемых при МРТ изменениях предстательной железы PI-RADS 5.

Ключевые слова: агрессивный рак предстательной железы, биопсия, старческий возраст

Для цитирования: Волкова М.И., Аль-Акел И.С., Гриднева Я.В. и др. Нужна ли биопсия предстательной железы мужчинам 75 лет и старше? Онкоурология 2025;21(1):17–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-17-24>

Do men aged 75 years and older need prostate biopsy?

M.I. Volkova^{1,2}, I.S. Al-Akel¹, Ya.V. Gridneva^{1,3}, I.A. Pokataev¹, O.R. Sinitsina¹, S.A. Parts¹

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

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

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

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Aim. To evaluate advisability and safety of prostate biopsy in men aged ≥ 75 years with asymptomatic prostate cancer (PCa).
Materials and methods. The retrospective study included data of 206 patients aged ≥ 75 years with asymptomatic verified PCa. Median age was 83.0 (76.0–97.0) years. Indications for biopsy were increased prostate-specific antigen (PSA) level ≥ 4 ng/mL (188 (91.3 %)), palpable tumor of the prostate (8 (3.9 %)) or lesions identified using magnetic resonance imaging (MRI) and suspected for PCa (10 (4.8 %)). Median baseline PSA level was 11.9 (1.8–103.0) ng/mL. All patients underwent prostate biopsy.

Results. Complications of prostate biopsy were registered in 3 (1.5 %) of 206 patients. Adenocarcinoma of the prostate was verified in all cases (ISUP (International Society of Urological Pathology) grade 4–5 in 50 (24.3 %) samples). cT3–4 category was diagnosed in 49 (23.8 %), cN1 – in 12 (5.8 %), cM0 – in 206 (100 %) cases. The groups of intermediate unfavorable, high and very high risks included 133 (64.6 %) patients. Patients aged ≥ 80 years compared to patients aged 75–79 years demonstrated significantly increased rates of ISUP grade 4–5 adenocarcinomas (26.8 % vs. 14.3 %), T3–4 categories (26.8 % vs. 11.9 %), and PCa of intermediate unfavorable, high and very high risks (68.3 % vs. 50/0 %) ($p < 0.05$ for all). Frequency of detection of PCa of intermediate unfavorable, high and very high risks was significantly higher for PSA ≥ 10 ng/mL ($p < 0.0001$) and was 100 % for MRI-detected lesions of the prostate PI-RADS 5 (Prostate Imaging Reporting and Data System). In 15 (7.3 %) cases, delayed treatment was administered, in 92 (44.6 %) cases – radical treatment, in 99 (48.1 %) – immediate drug treatment. Median follow-up was 38.6 (1.4–234.2) months, 17 (8.3 %) of 206 patients died including 4 (1.9 %) patients due to PCa. No differences in survival were observed in the treatment groups.

Conclusion. Prostate biopsy in men aged ≥ 75 years is associated with low complication rate. The frequency of detection of aggressive PCa forms in men aged ≥ 75 years is high and increases with age. Probability of detection of aggressive PCa significantly increased for baseline PSA ≥ 10 ng/mL and MRI-visualized prostate lesions PI-RADS 5.

Keywords: aggressive prostate cancer, biopsy, old age

For citation: Volkova M.I., Al-Akel I.S., Gridneva Ya.V. et al. Do men aged 75 years and older need prostate biopsy? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):17–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-17-24>

Рак предстательной железы (РПЖ), занимающий 1-е место по уровню и величине прироста заболеваемости среди злокачественных опухолей у мужчин, преимущественно развивается у пациентов старше 60 лет [1, 2]. Глобальное старение мужской популяции привело к увеличению числа больных РПЖ старческого возраста [3]. Несмотря на существенную неоднородность, в целом возрастная когорта ≥ 75 лет характеризуется высоким индексом коморбидности и низкой естественной продолжительностью жизни [3].

У большинства пациентов РПЖ диагностируется после скрининга, основанного на оценке сывороточной концентрации простатического специфического антигена (ПСА). У мужчин старческого возраста биопсия предстательной железы, выполняемая при выявлении повышенного уровня ПСА, может привести к осложнениям, гипердиагностике и чрезмерному лечению РПЖ [4]. На основании изложенных фактов многие врачи избегают выполнения биопсий пациентам 75 лет и старше, не предъявляющим жалобы, характерные для РПЖ.

Представленное исследование направлено на оценку целесообразности и безопасности биопсии предстательной железы у мужчин ≥ 75 лет с бессимптомным РПЖ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, основанное на базе данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), была отобрана медицинская информация о больных верифицированным РПЖ, находившихся под наблюдением в Центре амбулаторной онкологической помощи Центрального административного округа ДЗМ с 15.03.2004 по 07.03.2023. Ключевыми критериями селекции пациентов являлись возраст ≥ 75 лет и отсутствие симптомов, характерных для РПЖ, на момент установки диагноза. Больные включались в исследование при наличии доступной информации о сопутствующих заболеваниях, показаниях к биопсии предстательной железы, морфологических особенностях и распространенности опухолевого процесса, лечебной тактике, хронологии течения и исходе РПЖ, дате последнего наблюдения или смерти, а также о причине смерти в случае ее регистрации.

Указанным критериям включения соответствовали данные о 206 больных РПЖ. Медиана возраста составила 83,0 (76,0–97,0) года. Медиана индекса коморбидности Чарльсона с поправкой на РПЖ равнялась 7 (4–11) и достигла ≥ 8 у 25 (12,1 %) пациентов. Показанием к биопсии служили повышение уровня ПСА

≥4 нг/мл (188 (91,3 %)), пальпируемая опухоль предстательной железы (8 (3,9 %)) или визуализируемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменения предстательной железы, подозрительные в отношении РПЖ (10 (4,8 %)). Медиана исходной сывороточной концентрации ПСА равнялась 11,9 (1,8–103,0) нг/мл. Всем больным выполнена трансректальная биопсия предстательной железы: медиана количества биоптатов составила 12 (8–22), медиана количества позитивных столбцов – 8 (1–14).

Все данные вносились в базу, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ осуществлялся с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Оценка влияния сопутствующих заболеваний и возраста на естественную продолжительность жизни производилась по шкале Чарльсона с поправкой на наличие РПЖ у всех пациентов [5]. Достоверность различий между количественными показателями вычислялась по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строились ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделялось пороговое значение анализируемых факторов, наиболее значимое для составления прогноза. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или неблагоприятного события. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Результаты

Согласно медицинской документации, частота осложнений биопсии предстательной железы равнялась 1,5 % (3 из 206 больных). В 2 (1,0 %) наблюдениях была зарегистрирована острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря (1 (0,5 %)) или цистостомии (1 (0,5 %)). У 1 (0,5 %) пациента отмечена лихорадка, послужившая показанием к назначению антибактериальной терапии.

У всех пациентов верифицирована аденокарцинома предстательной железы. Грейд ISUP 4–5 (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) выявлен в образцах 50 (24,3 %) из 206 пациентов. При радиологическом обследовании категория cT3–4 диагностирована в 49 (23,8 %), cN1 – в 12 (5,8 %), cM0 – в 206 (100 %) случаях. В группы промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска NCCN (National Comprehensive Cancer Network) классифицировано 133 (64,6 %) больных.

У пациентов в возрасте ≥80 лет по сравнению с больными 75–79 лет отмечено достоверное увеличение доли аденокарцином с грейдом ISUP 4–5 (26,8 % vs. 14,3 %), категорией T3–4 (26,8 % vs. 11,9 %), а также частоты РПЖ групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска (68,3 % vs. 50,0 %) ($p < 0,05$ для всех); разница частоты категории cN1 между группами (6,7 % vs. 2,4 %) не достигла статистической значимости ($p = 0,225$) (табл. 1). Внутри возрастной когорты ≥80 лет значимых различий характеристик РПЖ не отмечено ($p > 0,05$ для всех).

Частота выявления РПЖ промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска оказалась значимо выше при ПСА ≥10 нг/мл (26 (30,2 %) из 86 пациентов при ПСА <10 нг/мл vs. 107 (89,2 %) из 120 пациентов при ПСА ≥10 нг/мл; $p < 0,0001$).

Таблица 1. Характеристики бессимптомного неметастатического рака предстательной железы в возрастных группах

Table 1. Characteristics of asymptomatic nonmetastatic prostate cancer in the age groups

Характеристика Characteristic	75–79 лет ($n = 42$) 75–79 years ($n = 42$)		≥80 лет ($n = 164$) ≥80 years ($n = 164$)		p
	n	%	n	%	
Грейд ISUP 4–5 ISUP grade 4–5	6	14,3	44	26,8	0,050
Категория cT3–4 Category cT3–4	5	11,9	44	26,8	0,029
Категория cN1 Category cN1	1	2,4	11	6,7	0,225
Промежуточный неблагоприятный, высокий и очень высокий риск Intermediate unfavorable, high, very high risk	21	50,0	112	68,3	0,022

Примечание. ISUP – Международное общество урологических патологов.

Note. ISUP – International Society of Urological Pathology.

MPT-изменения предстательной железы по шкале отчетов о визуализации предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) оценивались в 46 случаях, при этом промежуточный неблагоприятный, высокий и очень высокий риск имели 10 (21,7 %) из 46 больных; все пациенты с плохим прогнозом имели PI-RADS 5.

В 15 (7,3 %) наблюдениях выбрана тактика отсроченного лечения в рамках активного наблюдения (4 (1,9 %)) или выжидательной тактики (11 (5,4 %)), 92 (44,6 %) больным проведено радикальное лечение (хирургическое — 22 (10,7 %), лучевое — 70 (33,9 %)), 99 (48,1 %) пациентам назначена немедленная андрогендепривационная терапия. Пять (2,4 %) больных группы выжидательной тактики получили андрогендепривационную терапию при прогрессировании опухолевого процесса (повышение уровня ПСА — 5 (2,4 %), появление метастазов и повышение уровня ПСА — 1 (0,5 %)). Медиана времени до отсроченной терапии — 24,0 (3,1–44,8) мес (табл. 2).

Лечебные группы были сбалансированы по возрасту, индексу Чарльсона, медиане исходного уровня ПСА, грейду ISUP, категориям cT, cN и группам риска ($p > 0,05$ для всех). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 38,6 (1,4–234,2) мес.

Метастазы развились у 17 (8,3 %) больных. Частота диссеминации опухолевого процесса значимо не различалась в группах отсроченного (1 (6,7 %) из 15), немедленного радикального (11 (11,9 %) из 92) и лекарственного (5 (5,1 %) из 99) лечения ($p > 0,005$ для всех).

На момент сбора данных умерли 17 (8,3 %) из 206 больных, при этом прогрессирование РПЖ послужило причиной смерти у 4 (1,9 %), сердечно-сосудистые заболевания — у 10 (4,9 %), другая причина — у 3 (1,5 %) пациентов. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) всей популяции исследования составила 95,0 %; специфическая выживаемость (СВ) всех больных — 98,6 %; безрецидивная выживаемость пациентов, получавших радикальное лечение, — 87,5 %; выживаемость без прогрессирования у больных группы отсроченного лечения — 45,1 %, в группе немедленной лекарственной терапии — 89,8 %.

Различий ОВ и СВ между группами лечения не выявлено. Трехлетняя кардиоспецифическая выживаемость оказалась значимо ниже в группе отсроченного лечения по сравнению с группами немедленного радикального и лекарственного лечения (86,2 % vs. 91,7 и 94,3 % соответственно; $p = 0,050$) за счет подгруппы пациентов с индексом коморбидности Чарльсона ≥ 8 (50,0 % vs. 74,1 и 92,3 % соответственно; $p = 0,025$).

Обсуждение

Отношение к скринингу РПЖ в разных странах неоднозначно. На основании результатов двух крупных

исследований в США и Западной Европе у мужчин с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 –15 лет рутинная оценка ПСА признана нецелесообразной [6, 7]. В Японии и Республике Беларусь, напротив, ПСА-скрининг не имеет ограничений по возрасту из-за более высокой частоты выявления РПЖ поздних стадий [8, 9]. В России с 01.07.2021 действует приказ Минздрава 404н от 27.04.2021 о скрининге злокачественных новообразований предстательной железы, согласно которому рекомендовано определение уровня ПСА всем мужчинам в возрасте 45, 50, 55, 60, 64 лет; пациенты в возрасте ≥ 65 лет из программы скрининга исключены [10].

Мы провели анализ данных 206 больных ≥ 75 лет с медианой уровня ПСА 11,9 нг/мл, не имевших симптомов, характерных для опухолей предстательной железы и подвергнутых биопсии предстательной железы, позволившей верифицировать РПЖ. При этом отмечена высокая частота выявления аденокарцином с грейдом ISUP 4–5 (24,3 %). Опухоль распространялась за пределы капсулы железы в 23,8 % случаев, а у 5,8 % больных имелись регионарные метастазы. В 64,6 % наблюдений пациенты были классифицированы в группы от промежуточного неблагоприятного до очень высокого риска. Это во многом согласуется с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о повышении частоты агрессивных форм РПЖ у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодой популяцией заболевших. Так, по данным аутопсийного исследования ($n = 211$), у мужчин ≥ 65 и < 65 лет частота аденокарциномы с суммой баллов по шкале Глисона (GS) ≥ 7 составила 42 и 15 %, а категория pT3 была оценена как pT3 в 21 и 3,8 % наблюдений соответственно [11]. В крупной серии из 1446 биопсий предстательной железы у лиц в возрасте ≥ 75 лет со средним уровнем ПСА 10,4 нг/мл РПЖ был выявлен в 53 % случаев, при этом 78 % опухолей были клинически значимыми [12]. В исследовании R.Y. Akman и соавт. (2014) в образцах, полученных из предстательной железы 103 мужчин 75 лет и старше, аденокарцинома с GS ≥ 8 была выявлена в 64 % наблюдений [13].

У больных в возрасте ≥ 80 лет мы отметили значимое увеличение доли аденокарцином предстательной железы с грейдом ISUP 4–5 (26,8 % vs. 14,3 %), категорией T3–4 (26,8 % vs. 11,9 %), а также частоты РПЖ групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска (68,3 % vs. 50,0 %) по сравнению с возрастной группой < 80 лет ($p < 0,05$ для всех). Аналогичные данные были получены в норвежском популяционном исследовании ($n = 20\,356$). По данным авторов, пожилой возраст оказался ассоциирован с нарастанием GS и ростом частоты РПЖ высокого риска. Так, доля мужчин с аденокарциномой GS 8–10 среди пациентов в возрасте 55–59, 65–69, 75–79 и 85–89 лет составила 16,5; 23,4; 37,2 и 59,9 % соответственно ($p < 0,001$), частота РПЖ высокого риска в тех

Таблица 2. Характеристика 206 пациентов ≥ 75 лет с бессимптомным неметастатическим раком предстательной железы

Table 2. Characteristics of 206 patients aged ≥ 75 years with asymptomatic nonmetastatic prostate cancer

Характеристика Characteristic	n	%
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	83,0 (76,0–97,0)	
Индекс коморбидности Чарльсона*, медиана (min–max) Charlson comorbidity index*, median (min–max)	7 (4–11)	
Индекс коморбидности Чарльсона* ≥ 8 Charlson comorbidity index* ≥ 8	25	12,1
Показания к биопсии: Indications for biopsy:		
повышение уровня ПСА elevated PSA level	188	91,3
пальпируемое образование в предстательной железе palpable lesion in the prostate	8	3,9
МРТ-признаки рака предстательной железы MRI signs of prostate cancer	10	4,9
ПСА, медиана (min–max), нг/мл PSA, median (min–max), ng/mL	11,9 (1,8–103,0)	
Грейд ISUP: ISUP grade:		
1–3	156	75,7
4–5	50	24,3
Категория cT: cT category:		
cT1–2	157	76,2
cT3–4	49	23,8
cN1	12	5,8
M0	206	100
Группа риска неметастатического рака предстательной железы: Risk group of nonmetastatic prostate cancer:		
очень низкий, низкий, промежуточный благоприятный very low, low, intermediate favorable	73	35,4
промежуточный неблагоприятный, высокий, очень высокий intermediate unfavorable, high, very high	133	64,6
Тактика лечения: Treatment tactics:		
отсроченное лечение delayed treatment	15	7,3
андрогендепривационная терапия androgen-deprivation therapy	5	2,4
не получили противоопухолевого лечения no antitumor treatment	10	4,9
радикальное radical	92	44,6
хирургическое surgical	22	10,7
дистанционная лучевая терапия external beam radiotherapy	61	29,5
брахитерапия brachytherapy	9	4,4
немедленная лекарственная терапия immediate drug therapy	99	48,1

*Рассчитан с учетом возраста и коморбидных состояний, наличие рака предстательной железы в индекс не включено.

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; МРТ – магнитно-резонансная томография; ISUP – Международное общество урологических патологов.

*Calculated taking into account age and comorbid conditions, prostate cancer is not included in the index.

Note. PSA – prostate-specific antigen; MRI – magnetic resonance imaging; ISUP – International Society of Urological Pathology.

же возрастных группах равнялась 29,3; 39,1; 60,4 и 90,6 % соответственно ($p < 0,001$) [14].

Высокий грейд ISUP, категория cT>T2 и, тем более, наличие клинически позитивных регионарных лимфатических узлов значимо снижают выживаемость больных РПЖ. Принадлежность к группам промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска, сформированным на основании наличия комплекса неблагоприятных прогностических факторов, отражает высокую вероятность прогрессирования и смерти от РПЖ [15]. Следовательно, отобранные пациенты 75 лет и старше, имеющие нарастающий по мере старения риск для жизни, связанный с РПЖ, теоретически могут получить клиническую пользу от скрининга ПСА и последующей биопсии предстательной железы.

У наших пациентов с бессимптомным течением заболевания были проанализированы доступные до-биопсийные факторы риска выявления агрессивного РПЖ, относящегося к группам промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска. Пограничным значением ПСА, свидетельствующим о статистически и клинически значимом повышении вероятности выявления агрессивных форм заболевания, оказалось 10 нг/мл ($p < 0,0001$), что соответствует историческим данным [15]. Судя по результатам, полученным в небольшой выборке из наших пациентов с оценкой МРТ-изображений по шкале PI-RADS ($n = 46$), PI-RADS 5 свидетельствует о 100 % вероятности выявления РПЖ промежуточного неблагоприятного, высокого или очень высокого риска. На основании полученных результатов, подтверждающих данные более репрезентативных исследований [16–18], представляется логичным использование более высокого пограничного значения ПСА в сочетании с оценкой МРТ-изображений предстательной железы по шкале PI-RADS для формирования показаний к биопсии предстательной железы и своевременного выявления агрессивных форм РПЖ у пациентов старческого возраста.

После верификации диагноза большинству (92,7 %) наших пациентов проводилось немедленное лечение (радикальное — 44,6 %, консервативное — 48,1 %), в 7,3 % случаев лечение было отложено до прогрессирования опухолевого процесса в рамках выжидательной или активно-наблюдательной тактики и в итоге проведено 2,4 % пациентов, в том числе 1 (0,5 %) больному с появлением метастазов. Существенные различия размеров выборок пациентов, получавших немедленное и отсроченное лечение, а также недостаточный срок наблюдения не позволяют с уверенностью полагаться на полученные результаты. Однако среди наших больных РПЖ, диагностированным во время скрининга, преимуществ ОБ и СВ при назначении немедленного лечения по сравнению с отсроченным не отмечено. Несмотря на сопоставимые показатели

коморбидности в лечебных группах, отсроченное лечение не было ассоциировано с улучшением, а немедленная лекарственная терапия — с ухудшением показателей кардиоспецифической выживаемости. В то же время в группе отсроченного лечения у 1 пациента в процессе наблюдения появились отдаленные метастазы. Возможно, раннее выявление РПЖ, модификация графика обследования и своевременное назначение лечения, соответствующего группе риска и соматическому статусу пациента, способны предотвратить симптомное прогрессирование опухолевого процесса, не влияя на выживаемость.

Наиболее распространенными осложнениями биопсии предстательной железы являются гематурия (10–84 %), кровотечение из прямой кишки (1,5–45 %), гемоспермия (1,1–93 %), инфекция (0–6,3 %), боль и задержка мочи (0,2–1,7 %) [19]. В некоторых работах отмечено увеличение частоты осложнений по мере увеличения возраста мужчин, подвергнутых биопсии. Так, в исследовании с участием 104 584 пациентов 40 лет и старше из США возраст 70 лет оказался предиктором осложнений после биопсии (отношение рисков 1,25; 95 % доверительный интервал 1,15–1,36; $p < 0,001$) [20]. Напротив, в других сериях наблюдений возраст не являлся фактором риска осложненного течения постбиопсийного периода [21, 22]. В серии из 206 наших наблюдений осложнения биопсии предстательной железы были отмечены только у 1,5 % больных и включали острую задержку мочи (1,0 %) и лихорадку (0,5 %). Несмотря на ретроспективный сбор данных, можно предположить, что эти показатели свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности биопсии предстательной железы у пациентов ≥ 75 лет.

Таким образом, по нашим данным, у пациентов ≥ 75 лет с бессимптомным неметастатическим РПЖ частота выявления аденокарциномы предстательной железы групп промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска составляет 64,6 %. Отмечается нарастание доли больных РПЖ неблагоприятных прогностических групп по мере увеличения возраста с 50,0 % в когорте 75–79 лет до 68,3 % в когорте ≥ 80 лет. Вероятность выявления агрессивного РПЖ достоверно возрастает при исходном уровне ПСА ≥ 10 нг/мл и визуализируемых при МРТ изменениях предстательной железы, соответствующих PI-RADS 5. На основании полученных результатов можно заключить, что полный отказ от скрининга ПСА у больных ≥ 75 лет не целесообразен. Можно рекомендовать биопсию предстательной железы пациентам с уровнем ПСА ≥ 10 нг/мл и/или МРТ-изменениями предстательной железы PI-RADS 5. Биопсия предстательной железы у больных ≥ 75 лет ассоциирована с низкой частотой контролируемых осложнений, составляющей 1,5 %. Раннее выявление РПЖ и назначение лечения, соответству-

ющего группе риска и соматическому статусу, способны предотвратить диссеминацию опухолевого процесса без ущерба кардиоспецифической выживаемости. Для разработки обоснованной концепции скрининга

РПЖ у больных старческого возраста с учетом физического и психологического состояния пациентов, а также региональных особенностей требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
2. 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
3. Boukvala M., Spetsieris N., Efstathiou E. Systemic treatment of prostate cancer in elderly patients: current role and safety considerations of androgen-targeting strategies. *Drugs Aging* 2019;36(8):701–17. DOI: 10.1007/s40266-019-00677-6
4. Coll P.P., Korc-Grodzicki B., Ristau B.T. et al. Cancer prevention and screening for older adults: part 2. Interventions to prevent and screen for breast, prostate, cervical, ovarian, and endometrial cancer. *J Am Geriatr Soc* 2020;68(11):2684–91. DOI: 10.1111/jgs.16794
5. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
6. AUA guideline for prostate cancer. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
7. Van Poppel H., Roobol M.J., Chapple C.R. et al. Prostate-specific antigen testing as part of a risk-adapted early detection strategy for prostate cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* 2021;80(6):703–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.07.024
8. Association JU. Screening guideline for prostate cancer. Japanese Urological Association. Medical View. Tokyo, Japan. 2018.
9. Красный С.А., Таренд Д.Т., Семёнов С.А. Результаты скрининга рака предстательной железы и проблема гипердиагностики заболевания в Республике Беларусь. *Онкоурология* 2016;12(1):58–62. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-58-62 Krasnyi S.A., Tarend D.T., Semenov S.A. The results of prostate cancer screening and the problem of the hyperdiagnosis of the disease in the Republic of Belarus. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):58–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-58-62
10. Приказ Минздрава РФ от 27.04.2021 № 404Н. Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455086> Order of the Ministry of Health of Russia from 27.04.2021 No. 404H. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=455086> (In Russ.).
11. Delongchamps N.B., Wang C.Y., Chandan V. et al. Pathological characteristics of prostate cancer in elderly men. *J Urol* 2009;182(3):927–30. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.018
12. Mistry S., Mayer W., Khavari R. et al. Who's too old to screen? Prostate cancer in elderly men. *Can Urol Assoc J* 2009;3(3):205–10. DOI: 10.5489/cuaj.1071
13. Akman R.Y., Koseoglu H., Oguzulgen A.I. et al. Prostate biopsy in the elderly: histologic findings and treatment necessity. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2014;15(20):8937–9. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.20.8937
14. Huynh-Le M.P., Myklebust T.Å., Feng C.H. et al. Age dependence of modern clinical risk groups for localized prostate cancer-A population-based study. *Cancer* 2020;126(8):1691–9. DOI: 10.1002/cncr.32702
15. NCCN guideline for prostate cancer. Available at: <https://www.nccn.org/home>
16. Zhang Y., Zeng N., Zhang F. et al. How to make clinical decisions to avoid unnecessary prostate screening in biopsy-naïve men with PIRADS v2 score≤3? *Int J Clin Oncol* 2020;25(1):175–86. DOI: 10.1007/s10147-019-01524-9
17. Liu C., Liu S.L., Wang Z.X. et al. Using the prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS v2) to detect prostate cancer can prevent unnecessary biopsies and invasive treatment. *Asian J Androl* 2018;20(5):459–64. DOI: 10.4103/aja.aja_19_18
18. Baruah S.K., Das N., Baruah S.J. et al. Combining prostate-specific antigen parameters with prostate imaging reporting and data system score version 2.0 to improve its diagnostic accuracy. *World J Oncol* 2019;10(6):218–25. DOI: 10.14740/wjon1230
19. Loeb S., Vellekoop A., Ahmed H.U. et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
20. Gershman B., Van Houten H.K., Herrin J. et al. Impact of prostate-specific antigen (PSA) screening trials and revised PSA screening guidelines on rates of prostate biopsy and postbiopsy complications. *Eur Urol* 2017;71(1):55–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.015
21. Zaytoun O.M., Anil T., Moussa A.S. et al. Morbidity of prostate biopsy after simplified *versus* complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology* 2011;77(4):910–4. DOI: 10.1016/j.urolgy.2010.12.033
22. Raaijmakers R., Kirkels W.J., Roobol M.J. et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60(5):826–30. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01958-1

Вклад авторов

М.И. Волкова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.С. Аль-Акел: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Я.В. Гриднева, И.А. Покатаев, О.Р. Синицина, С.А. Парте: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.I. Volkova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

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

Ya.V. Gridneva, I.A. Pokataev, O.R. Sinitsina, S.A. Parts: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

О.Р. Синицина / O.R. Sinitsina: <https://orcid.org/0009-0003-7184-0410>

С.А. Парте / S.A. Parts: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы

А.А. Камалов^{1,2}, Л.М. Михалева^{3,4}, В.К. Карпов^{1,2,4}, Д.А. Охоботов^{1,2}, Т.Б. Тахирзаде⁴, А.М. Пшихачев^{1,2,4},
О.Ю. Нестерова^{1,2}, Б.М. Шапаров^{2,4}, А.А. Стригунов^{1,2}, В.В. Печникова^{3,4}, О.А. Османов^{2,4}

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 10;

²факультет фундаментальной медицины, кафедра урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

³Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 им. акад. Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42

Контакты: Омар Асланович Османов omar_osmanov07@mail.ru

Цель исследования – оценить частоту встречаемости различных вирусов в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и раке (РПЖ) предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 145 пациентов, прооперированных по поводу ДГПЖ ($n = 79$) или РПЖ ($n = 66$) в период с 2019 по 2023 г. В полученных образцах операционного материала была проведена полимеразная цепная реакция в режиме реального времени на наличие вирусов папилломы человека (ВПЧ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса 6-го типа (HHV-6).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 68,2 года. Вирусы в ткани предстательной железы встречались у 40,7 % пациентов общей выборки: у 35,4 % пациентов с ДГПЖ и у 47,0 % пациентов с РПЖ ($p = 0,159$). Наиболее распространенным вирусом, выявляемым в общей выборке пациентов, оказался ВЭБ, встречающийся у 18,6 % пациентов: у 16,5 % – с ДГПЖ и у 21,2 % – с РПЖ ($p = 0,464$). Вторым по распространенности оказался HHV-6 (у 9,0 % пациентов: у 19,7 % – с РПЖ и 0 % – с ДГПЖ; $p < 0,001$), а третьим – ЦМВ (у 7,6 % пациентов: у 2,5 % – с ДГПЖ и у 13,6 % – с РПЖ; $p = 0,027$). При объединении всех типов ВПЧ распространенность ВПЧ составляла 10,3 %, однако отдельные подтипы встречались в единичных случаях и их распространенность в общей выборке не превышала 2,1 %. Распространенность ВПЧ (все типы) составила 16,5 % у пациентов с ДГПЖ и 3,0 % у пациентов с РПЖ ($p = 0,018$).

Заключение. У пациентов с заболеваниями предстательной железы практически в половине случаев встречается вирусная инфекция, локализуемая в ткани предстательной железы. Для пациентов с РПЖ наиболее характерными являются ЦМВ и HHV-6. Последний не встречается у пациентов с ДГПЖ. ВЭБ в равной степени представлен среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гиперплазия предстательной железы, микробиом, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Камалов А.А., Михалева Л.М., Карпов В.К. и др. Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы. Онкоурология 2025;21(1):25–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-25-34>

Viral microbiome of prostate tissue in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer

A.A. Kamalov^{1,2}, L.M. Mikhaleva^{3,4}, V.K. Karpov^{1,2,4}, D.A. Okhobotov^{1,2}, T.B. Takhirzade⁴, A.M. Pshikhachev^{1,2,4},
O.Yu. Nesterova^{1,2}, B.M. Shaparov^{2,4}, A.A. Strigunov^{1,2}, V.V. Pechnikova^{3,4}, O.A. Osmanov^{2,4}

¹Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;

²Faculty of Fundamental Medicine, Department of Urology and Andrology, Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³Scientific Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Russian National Research Center for Surgery named after B.V. Petrovsky; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia;

⁴City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia

Contacts: Omar Aslanovich Osmanov omar_osmanov07@mail.ru

Aim. To evaluate the incidence of various viruses in prostate tissue in benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa).

Materials and methods. The study included 145 patients who were operated on for BPH ($n = 79$) or PCa ($n = 66$) in the period between 2019 and 2023. Real-time polymerase chain reaction was performed in the obtained samples of surgical material to determine the presence of human papillomavirus (HPV), herpes simplex viruses type 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV), herpes virus type 6 (HHV-6).

Results. Mean age of patients was 68.2 years. Viruses in prostate tissue were found in 40.7 % of patients in the total cohort: in 35.4 % of patients with BPH and in 47.0 % of patients with PCa ($p = 0.159$). The most common virus detected in the total cohort of patients was EBV which was found in 18.6 % of patients: in 16.5 % of patients with BPH and in 21.2 % of patients with PCa ($p = 0.464$). The second most common was HHV-6 (9.0 % of patients of the total cohort: 19.7 % of patients with PCa and in 0 % with BPH, $p < 0.001$), and the third was CMV (7.6 % of patients: 2.5 % of patients with BPH and 13.6 % of patients with PCa, $p = 0.027$). When combining all HPV types, the prevalence of HPV was 10.3 %, but individual subtypes were found in isolated cases and their incidence in the total cohort did not exceed 2.1 %. The incidence of HPV (all types) was 16.5 % in patients with BPH and 3.0 % in patients with PCa ($p = 0.018$).

Conclusion. In patients with prostate diseases, almost half of the cases have viral infection localized in the prostate tissue. CMV and HHV-6 are the most common in patients with PCa. The latter was not found in patients with BPH. EBV is equally represented among patients with BPH and PCa.

Keywords: prostate cancer, prostatic hyperplasia, microbiome, polymerase chain reaction

For citation: Kamalov A.A., Mikhaleva L.M., Karpov V.K. et al. Viral microbiome of prostate tissue in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):25–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-25-34>

Введение

Предстательная железа отличается специфическим набором микроорганизмов, составляющих ее собственный микробиом [1, 2]. Подавляющая часть структуры микробиома представлена бактериями, однако в последние годы активное внимание уделяется вирусам, которые, хоть и реже, но все же присутствуют и длительно персистируют в ткани предстательной железы [1, 3]. Среди вирусов в ткани предстательной железы неоднократно обнаруживались различные типы вируса папилломы человека (ВПЧ) [4], цитомегаловирус (ЦМВ) [5], вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [6], а также различные представители семейства герпесвирусов [5].

Учитывая взаимосвязь данных вирусов с некоторыми онкологическими заболеваниями, такими как рак шейки матки, рак желудка, исследователи активно занимаются изучением их возможной ассоциации с заболеваниями предстательной железы, в частности с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ), связанной с пролиферацией клеток предстательной железы, обсуждая также и возможную роль вирусов в канцерогенезе последней [7]. В качестве возможного механизма канцерогенеза обсуждаются воспалительный каскад реакций, возникающий на фоне сопутствующей вирусной инфекции, гормональные перестройки, запускаемые вирусами локально в ткани предстательной

железы, а также непосредственный онкогенный эффект, связанный с генетическими перестройками и дисрегуляцией клеточного цикла [8].

Тем не менее потенциальная взаимосвязь между вирусными агентами, способными персистировать в ткани, и заболеваниями предстательной железы все еще находится на стадии активного обсуждения [9].

Цель исследования — оценить частоту встречаемости различных вирусов в ткани предстательной железы при ДГПЖ и раке предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 145 пациентов, прооперированные по поводу ДГПЖ или РПЖ в период с 2019 по 2023 г. РПЖ на дооперационном этапе был подтвержден у всех пациентов путем патоморфологического исследования биопсийного материала. Пациентам с ДГПЖ ($n = 79$) была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы, а пациентам с РПЖ ($n = 66$) — лапароскопическая или робот-ассистированная радикальная простатэктомия. В полученных образцах операционного материала проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени на наличие ВПЧ, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1/2), ЦМВ, ВЭБ, вируса герпеса 6-го типа (HHV-6).

Биологический материал

Для проведения ПЦР использовали нативную ткань предстательной железы, фрагменты которой размерами $5 \times 5 \times 5$ мм были отобраны в процессе патоморфологического исследования и помещены по отдельности в криопробирки с 1 мл реагента IntactRNA (Евроген, Россия) — фиксатор, предназначенный для быстрой стабилизации клеточных нуклеиновых кислот в тканях. Далее образцы были инкубированы в течение 1 ч при комнатной температуре (согласно инструкции к реагенту), а затем помещены в холодильник с температурой -70°C . Непосредственно перед исследованием образцы ткани размораживали, фиксатор IntactRNA удаляли с использованием механического одноканального дозатора, после чего ткань гомогенизировали в пробирках типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл с помощью одноразовых тefлоновых пестиков. Полученный гомогенизат незамедлительно использовали для выделения ДНК.

Выделение ДНК из образцов ткани

ДНК выделяли с помощью набора реагентов ExtractDNA Blood & Cells (Евроген, Россия) согласно инструкции производителя. Выявление ДНК ВПЧ проводили с использованием набора для ПЦР «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (Центральный НИИ эпидемиологии, Россия); ДНК HSV-1/2 — с помощью набора для ПЦР «АмплиПрайм® HSV I/HSV II» (Некст Био, Россия); ДНК ЦМВ, ВЭБ, HHV-6 — с помощью набора реагентов для ПЦР «АмплиПрайм® EBV/CMV/HHV6» (Некст Био, Россия).

Проводили количественную ПЦР ДНК образцов тканей предстательной железы вместе с контрольными образцами. Несмотря на это, оценивались присутствие и количество каждого из генотипов в формате «геномный эквивалент на реакцию» с известной концентрацией фрагментов вирусной ДНК. Постановка ПЦР выполнялась в стандартных прозрачных ПЦР-планшетах на 96 лунок с помощью термоциклера C1000 с оптическим модулем CFX96 Touch (Bio Rad, США), по программе температурного цикла и режима измерения флуоресценции согласно инструкциям к вышеуказанным наборам реагентов для ПЦР. Полученные прибором данные измерения уровня флуоресценции по 4 каналам детекции обрабатывали с помощью программы CFX Manager v.3.0 (Bio Rad, США). Значение концентрации ДНК человека в образцах ДНК по фрагменту β -глобинового гена составляло не менее 1000 геномных эквивалентов на реакцию, при построении калибровочной прямой коэффициент корреляции (r^2) составил не менее 0,9, показатель эффективности ПЦР по стандартным образцам — в диапазоне 0,8–1,2.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12 и Microsoft Excel. Оценку нормальности распределения выполняли с применением критерия Колмогорова—Смирнова. Показатели в 2 группах для непрерывных нормально распределенных переменных сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента, для непрерывных ненормально распределенных переменных — критерия Манна—Уитни, для номинальных переменных — χ^2 -критерия, χ^2 -критерия с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 145 мужчин с заболеваниями предстательной железы: 66 (45,5 %) — с РПЖ, 79 (54,5 %) — с ДГПЖ. Средний возраст пациентов составил 68,2 года (стандартное отклонение 8,7 года), средний объем предстательной железы по результатам трансректального ультразвукового исследования — $68,2 \text{ см}^3$ (стандартное отклонение $20,9 \text{ см}^3$). Медиана уровня простатического специфического антигена в изучаемой нами выборке составила 5,1 нг/мл (25–75 % — 2,8–9,3 нг/мл). У большинства пациентов заболевания предстательной железы имели клинические проявления (82,1 %) — чаще всего учащенное мочеиспускание (55,2 %), затрудненное мочеиспускание (51,7 %). Ночную поллакию отмечали 48,3 % пациентов. На дооперационном этапе 19,3 % мужчин имели цистостомический дренаж. Сравнительная характеристика пациентов с учетом основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических показателей представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов в каждой из групп оказался сопоставим ($p = 0,260$). Дополнительно было показано, что для пациентов группы ДГПЖ характерен меньший уровень простатического специфического антигена, а также больший средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования, чем для пациентов с РПЖ. Соответственно, пациенты с ДГПЖ чаще имели клинические проявления заболевания, выражающиеся в наличии учащенного и затрудненного мочеиспускания, обусловленного в первую очередь инфравезикальной обструкцией. После исследования гистологического материала оказалось, что у пациентов с ДГПЖ чаще наблюдаются атрофические явления в предстательной железе.

Распределение различных вирусов в ткани предстательной железы пациентов с ДГПЖ и РПЖ представлено в табл. 2. Как видно из табл. 2, вирусы в ткани предстательной железы встречались у 59 (40,7 %) па-

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы

Table 1. Comparison of the main clinical, laboratory and morphological characteristics of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa)

Характеристика Characteristic	Общая выборка (n = 145) Total cohort (n = 145)	ДГПЖ (n = 79) BPH (n = 79)	РПЖ (n = 66) PCa (n = 66)	p
Возраст (среднее ± SD), лет Age (mean ± SD), years	68,2 ± 8,7	69,0 ± 9,0	67,3 ± 8,3	0,260
Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ (среднее ± SD), см ³ Prostate volume per TRUS (mean ± SD), cm ³	62,0 ± 20,9	69,2 ± 19,7	53,5 ± 19,1	<0,001
Медиана уровня простатического специфического антигена (25–75 %), нг/мл Median prostate-specific antigen (25–75 %), ng/mL	5,1 (2,8–9,3)	3,2 (2,0–5,1)	9,1 (6,2–15,8)	<0,001*
Клинические проявления, n (%) Clinical manifestations, n (%)	119 (82,1)	72 (91,1)	47 (71,2)	0,002*
Учащенное мочеиспускание, n (%) Frequent urination, n (%)	80 (55,2)	61 (77,2)	19 (28,8)	<0,001*
Ночная поллакиурия, n (%) Nocturia, n (%)	70 (48,3)	36 (45,6)	34 (51,5)	0,476*
Затрудненное мочеиспускание, n (%) Strangury, n (%)	75 (51,7)	52 (65,8)	23 (34,9)	<0,001*
Наличие цистостомы, n (%) Presence of cystostomy, n (%)	28 (19,3)	17 (21,5)	11 (16,7)	0,461*
Сопутствующие заболевания, n (%): Concomitant disorders, n (%):				
желудочно-кишечного тракта of the gastrointestinal tract	86 (59,3)	46 (58,2)	40 (60,6)	0,772*
нервной системы of the nervous system	47 (32,4)	28 (35,4)	19 (28,8)	0,394*
эндокринной системы of the endocrine system	37 (25,5)	20 (25,3)	17 (25,8)	0,952*
сердечно-сосудистой системы of the cardiovascular system	92 (63,4)	56 (70,9)	36 (54,6)	0,042*
Наличие атрофии в материале, n (%) Presence of atrophy in the material, n (%)	37 (37,8)	31 (65,6)	6 (12,0)	<0,001*
Медиана числа койко-дней (25–75 %) Median bed-days (25–75 %)	6 (5–7)	6 (5–7)	7 (5–7)	0,020

* χ^2 -критерий Пирсона.

Примечание. SD – стандартное отклонение; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование.

*Pearson's χ^2 -test.

Note. SD – standard deviation; TRUS– transrectal ultrasound.

пациентов общей выборки, в то время как у остальных 59,3 % пациентов вирус в ткани предстательной железы отсутствовал. У 8 (5,5 %) пациентов в ткани предстательной железы определялось 2 вируса и более, в то время как у оставшихся 51 пациента – только 1 тип вируса. У 6 из 8 пациентов определялись 2 вируса, в то время как у 2 пациентов – по 3 вируса. В связи с этим общее число пациентов с вирусами составило 59, в то время как общее количество вирусов – 69 (за счет пациентов с несколькими вирусами).

Наиболее распространенным вирусом, выявляемым в общей выборке пациентов, оказался ВЭБ, встречающийся у 18,6 % пациентов. Вторым по распространенности был HHV-6 (9,0 %), третьим – ЦМВ (7,6 %). При объединении всех типов ВПЧ распространенность этого вируса составляла 10,3 %, однако отдельные подтипы встречались в единичных случаях и их распространенность в общей выборке не превышала 2,1 %. Графическое представление различных вирусов в ткани предстательной железы у пациентов общей выборки представлено на рис. 1.

Таблица 2. Сравнительная характеристика распределения вирусов у пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы

Table 2. Comparative characteristics of distribution of viruses in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa)

Вирус Virus	n (%)	ДГПЖ (n = 79) BPH (n = 79)	РПЖ (n = 66) PCa (n = 66)	p
Наличие вирусов Presence of viruses	59 (40,7)	28 (35,4)	31 (47,0)	0,159*
ВПЧ (все типы): HPV (all types):	15 (10,3)	13 (16,5)	2 (3,0)	0,018**
ВПЧ-16 HPV 16	2 (1,4)	2 (2,6)	0	0,291***
ВПЧ-18 HPV 18	0	0	0	—
ВПЧ-31 HPV 31	2 (1,4)	2 (2,6)	0	0,291***
ВПЧ-33 HPV 33	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-35 HPV 35	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-39 HPV 39	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,5)	0,705***
ВПЧ-45 HPV 45	0	0	0	—
ВПЧ-51 HPV 51	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-52 HPV 52	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,5)	0,705***
ВПЧ-56 HPV 56	3 (2,1)	2 (2,6)	1 (1,5)	0,563***
ВПЧ-58 HPV 58	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-59 HPV 59	0	0	0	—
ВПЧ-66 HPV 66	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
ВПЧ-68 HPV 68	1 (0,7)	1 (1,3)	0	0,542***
HSV-1/2	1 (0,7)	0	1 (1,5)	0,455***
ЦМВ CMV	11 (7,6)	2 (2,5)	9 (13,6)	0,027**
ВЭБ EBV	27 (18,6)	13 (16,5)	14 (21,2)	0,464*
HHV-6	13 (9,0)	0	13 (19,7)	<0,001**

* χ^2 -критерий Пирсона.

** χ^2 -критерий с поправкой Йейтса.

*** Критерий Фишера.

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; HSV-1/2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов; ЦМВ — цитомегаловирус; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; HHV-6 — вирус герпеса 6-го типа.

*Pearson's χ^2 -test.

** χ^2 -test with Yates' correction.

***Fisher's exact test.

Note. HPV — human papilloma virus; HSV-1/2 — herpes simplex virus types 1 and 2; CMV — cytomegalovirus; EBV — Epstein—Barr virus; HHV-6 — human herpesvirus type 6.

Сравнительная характеристика распределения вирусов в гистологическом материале пациентов с ДГПЖ и РПЖ также представлена в табл. 2. Среди пациентов с ДГПЖ чаще всего встречались ВПЧ (16,5 %) и ВЭБ (16,5 %). Рас-

пределение ВПЧ по подтипам оказалось единичным, т. е. распространенность каждого отдельного подтипа не превышала 2,6 %. Среди пациентов с РПЖ чаще всего встречались 3 вируса — ВЭБ (21,2 %), HHV-6

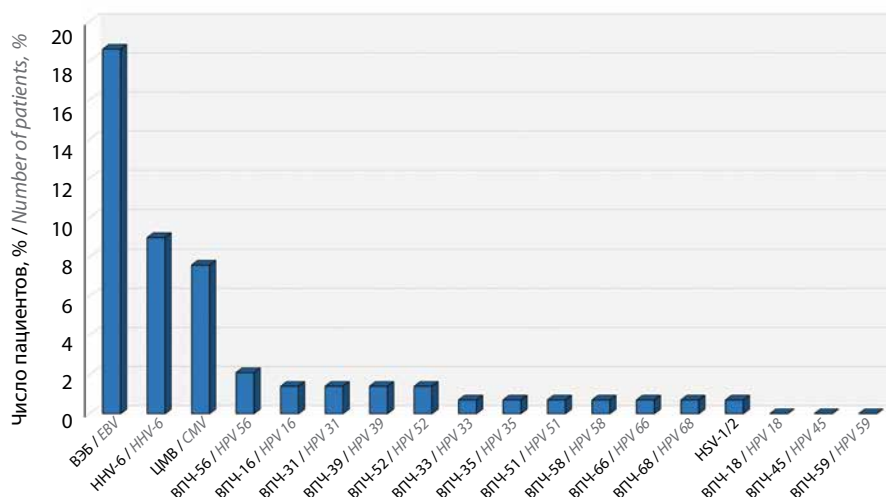


Рис. 1. Распределение вирусов в гистологическом материале общей выборки пациентов. Здесь и на рис. 2: ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; HHV-6 – вирус герпеса 6-го типа; ЦМВ – цитомегаловирус; ВПЧ – вирус папилломы человека; HSV-1/2 – вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов
Fig. 1. Distribution of viruses in histological material of the total patient cohort. Here and in Fig. 2: EBV – Epstein–Barr virus; HHV-6 – human herpesvirus type 6; CMV – cytomegalovirus; HPV – human papilloma virus; HSV-1/2 – herpes simplex virus types 1 and 2

(19,7 %) и ЦМВ (13,6 %). Отличительной особенностью стало то, что HHV-6 не встречался ни у одного пациента с ДГПЖ и был характерен именно для РПЖ. Аналогичная закономерность наблюдалась для ЦМВ, который обнаруживался всего у 2 (2,5 %) пациентов с ДГПЖ и у 9 (13,6 %) пациентов с РПЖ.

Вирусы чаще встречались среди пациентов с РПЖ (47,0 %) по сравнению с пациентами с ДГПЖ (35,4 %), однако данные различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,159$). При сравнении распределения вирусов в 2 группах оказалось, что частота встречаемости ВПЧ, ЦМВ и HHV-6 статистически значимо отличается у па-

циентов с ДГПЖ и РПЖ, в то время как для остальных вирусов, в том числе ВЭБ, различия оказались статистически незначимыми. ВПЧ оказался более характерен для пациентов с ДГПЖ: среди пациентов с ДГПЖ он встречался в 16,5 % случаев, среди пациентов с РПЖ – в 3,0 % ($p = 0,018$). ЦМВ был более распространен среди пациентов с РПЖ: среди пациентов с ДГПЖ – в 2,5 % случаев, среди пациентов с РПЖ – в 13,6 % ($p = 0,027$). HHV-6 был обнаружен только у пациентов с РПЖ (в 19,7 % случаев) и не выявлялся у пациентов с ДГПЖ ($p < 0,001$). Графическое представление полученных в ходе сравнения данных представлено на рис. 2.

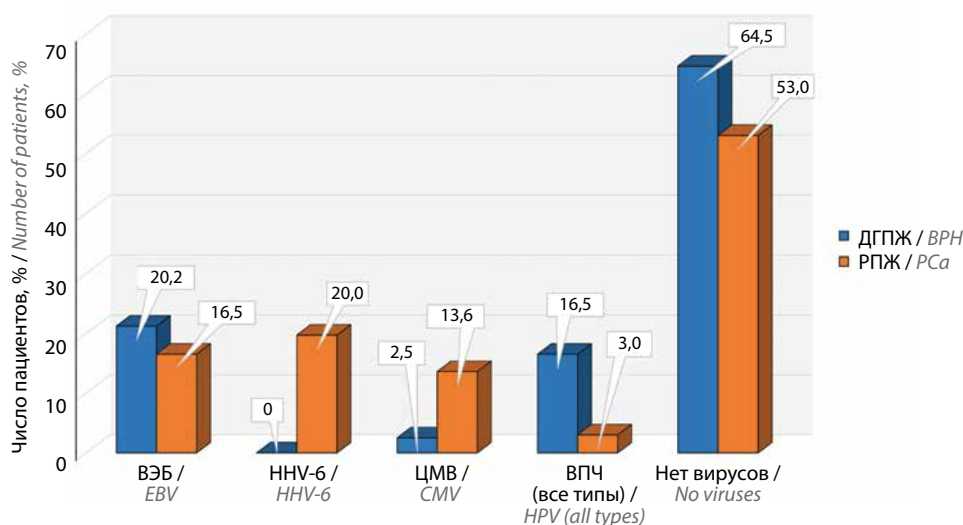


Рис. 2. Сравнение распределения вирусов в группах пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы
Fig. 2. Comparison of distributions of viruses in groups of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa)

Обсуждение

Рак предстательной железы занимает 2-е место в структуре распространенности онкологических заболеваний во всем мире [10]. В качестве одного из возможных факторов риска рассматривается инфекционная природа, в частности бактериальные и вирусные агенты, составляющие микробиом предстательной железы [1, 2]. В настоящем исследовании мы изучили распределение герпесвирусов и различных подтипов ВПЧ у пациентов с заболеваниями предстательной железы: ДГПЖ и РПЖ, выполнив также сравнительный анализ распределения данных вирусов. Нами было показано, что распространенность вирусов среди общей выборки составила 40,7 % с преобладанием различных подтипов ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ и HHV-6.

В исследовании V. Smelov и соавт. было выполнено метагеномное секвенирование секрета предстательной железы у пациентов с РПЖ и контрольной группы без РПЖ. Оказалось, что вирусы при наличии РПЖ встречались гораздо чаще, чем в контрольной группе: 19,9 и 6,8 % соответственно. Статистическое сравнение в работе не проводилось, что было связано с небольшим числом пациентов ($n = 6$ в каждой группе) [11]. В настоящей работе вирусы также чаще встречались при РПЖ, чем при ДГПЖ: 47,0 и 35,4 % соответственно, однако различия также оказались статистически незначимыми ($p = 0,159$), что подтверждалось результатами более поздних работ. По данным A. Ala-Almohadesin и соавт., распространенность вирусов в ткани предстательной железы при различных заболеваниях последней составила 21,8 %. При этом существенных различий между вирусами в ткани, полученной от пациентов с ДГПЖ и РПЖ, не обнаружено [12].

Распределение различных вирусов в ткани предстательной железы было показано во многих исследованиях [13]. Дополнительно в литературе обсуждается возможная взаимосвязь вирусных агентов и заболеваний предстательной железы [13]. Наибольший интерес на сегодняшний день принадлежит изучению взаимосвязи ВПЧ с РПЖ, учитывая доказанную вовлеченность ВПЧ в канцерогенез других локализаций. Тем не менее однозначного ответа на вопрос относительно взаимосвязи ВПЧ и его подтипов с заболеваниями предстательной железы все еще нет [14, 15]. Так, N.M. Pereira и соавт. указывали на отсутствие онкогенной активности ВПЧ в ткани предстательной железы при РПЖ. Частота встречаемости ВПЧ при РПЖ составляла 7,4 %, в то время как при ДГПЖ — 3,6 % [16]. Согласно данным E. Ghasemian и соавт., ВПЧ обнаруживался у 4,8 % (8 из 159) пациентов с ДГПЖ и у 17,2 % пациентов с РПЖ, однако различия оказались статистически незначимыми, в результате чего исследователи сделали вывод об отсутствии убедительных доказательств взаимосвязи ВПЧ с РПЖ [17]. Похожие результаты были получены и в немецком исследовании,

в котором ВПЧ был обнаружен у 74 % пациентов с РПЖ и у 66,3 % пациентов с ДГПЖ ($p = 0,304$), указывая тем самым на отсутствие различий в распределении вирусов. Аналогичные данные были получены и для различных подтипов ВПЧ [18]. Согласно данным последнего метаанализа, опубликованного в октябре 2023 г., распространенность ВПЧ среди пациентов с ДГПЖ составила 17,4 %, в то время как среди пациентов с РПЖ — 25,8 %. При обработке данных несколькими способами различия оказывались как значимыми, так и незначимыми, что все еще не убеждало исследователей в наличии однозначной взаимосвязи между ВПЧ и РПЖ [19].

Тем не менее сообщалось и о других результатах, указывающих на то, что ВПЧ ассоциирован с РПЖ. Так, M.L. Martinez-Fierro и соавт. показали, что риск развития РПЖ на фоне ВПЧ повышается в 4 раза [20]. По данным N.J. Whitaker и соавт., он определялся у 70 % пациентов с РПЖ, у 20 % с ДГПЖ и у 10 % пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы ($p = 0,045$), однако главным ограничением работы был небольшой объем выборки, составляющий 10 человек [21]. Полученные нами результаты относительно взаимосвязи ВПЧ и заболеваний предстательной железы несколько отличаются от представленных на сегодняшний день данных литературы. Различные подтипы ВПЧ представлены в настоящей выборке пациентов только в единичных случаях, однако при объединении всех подтипов оказалось, что ВПЧ более характерен для пациентов с ДГПЖ (16,5 %), чем для пациентов с РПЖ (3,0 %). Тем не менее, как подчеркивалось выше, для различных подтипов такой закономерности не выявлено.

В отношении взаимосвязи ВЭБ и РПЖ M.L. Martinez-Fierro и соавт. показали, что этот вирус в одинаковой степени встречался как у пациентов с РПЖ (40 %), так и у пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы (40 %) [21], что соответствует и результатам настоящего исследования, где ВЭБ в равной степени определялся среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ (16,5 и 21,2 % соответственно; $p = 0,464$). Такие результаты относительно ВЭБ подтверждаются и выводами крупного популяционного исследования EPICAP, опубликованного в январе 2024 г., в котором было показано отсутствие различий распределения ВЭБ у пациентов с РПЖ и без него [22], что было также представлено и в некоторых других работах [23].

Одним из наиболее распространенных представителей семейства герпесвирусов является ЦМВ, который встречается у 80 % населения. Для здоровых людей чаще всего характерно бессимптомное носительство ЦМВ, в то время как вирус может проявлять себя при иммунодефицитных состояниях. Еще в 1983 г. было показано, что ЦМВ обнаруживается у 2 из 13 пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной

железы, у 2 из 9 пациентов с ДГПЖ и у 3 из 10 пациентов с РПЖ, однако статистически значимых различий распределения ЦМВ ни в данной [24], ни в последующих работах зарубежных коллег обнаружено не было [23]. Изучение взаимосвязи ЦМВ активно проводилось и отечественными исследователями — Т.Т. Андабековым, М.И. Карелиным, Т.Г. Ключковой, В.И. Евтушенко и др. В работах исследователи показывали высокую инфицированность ткани предстательной железы ЦМВ, которая в определенных случаях достигала 90 %, в то время как при ДГПЖ была значительно ниже [25, 26]. Похожие данные были получены и в нашей работе, однако процент инфицированности был значительно ниже. В общей выборке пациентов распространенность ЦМВ составила 7,6 %, в то время как при РПЖ — 13,6 %, а при ДГПЖ — всего 2,5 % ($p = 0,027$), что также указывало на возможную роль ЦМВ при РПЖ.

В дальнейших исследованиях *in vitro* неоднократно указывалось на наличие онкогенного потенциала ЦМВ, в том числе в ткани предстательной железы, что подтверждает полученные нами клинические данные. Так, F. Bouezzedine и соавт. показали, что вирус способен трансформировать эпителиальные клетки предстательной железы с приобретением признаков мезенхимальной дифференцировки (эпителиально-мезенхимальный переход), а также с образованием полипоидных гигантских клеток [27]. Последние являются важной регуляторной частью опухолевого микроокружения, что позволяет предположить возможную роль ЦМВ в развитии РПЖ [27]. R.A. Blaheta и соавт. описали повышенную инвазивную способность опухолевых клеток предстательной железы на фоне инфицирования ЦМВ за счет повышения экспрессии молекул адгезии, в частности β -интегрина [28].

J. Doniger и соавт. подробно описали трансформирующие гены, которые являются основой генетического материала ЦМВ, также высказывая предположение о возможной причастности ЦМВ к развитию РПЖ. Аналогично в работе были описаны и трансфор-

мирующие гены для HHV-6 [29], который в настоящем исследовании встречался только у пациентов с РПЖ. Так, распространенность HHV-6 составила 19,7 % среди пациентов с РПЖ и 0 % среди пациентов с ДГПЖ ($p < 0,001$). Аналогичных данных в литературе на сегодняшний день нет, что придает полученным нами результатам особую уникальность и новизну. Известно, что HHV-6 может встраивать свой геном в участок 17p13 хромосомы 17, потенциально влияя таким образом на онкогенез, особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями [30]. Показано, что HHV-6 ассоциирован с раком щитовидной железы [31], раком желудка [32], раком яичника [33], однако для предстательной железы полученные нами данные демонстрируются впервые, открывая новые возможности и перспективы для дальнейшего изучения взаимосвязи канцерогенеза и вирусных инфекций.

Заключение

Вирусы встречаются практически у половины пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями предстательной железы, являясь структурной частью ее микробиома. Наиболее распространенными вирусами в структуре микробиома предстательной железы являются ВЭБ, ЦМВ, HHV-6, а также ВПЧ (все типы), однако различные подтипы последнего встречаются в единичных случаях. Для пациентов с РПЖ более характерными являются ЦМВ и HHV-6, в то время как для пациентов с ДГПЖ — ВПЧ (все типы), а распределение отдельных подтипов ВПЧ среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ существенно не отличается. Распределение ВЭБ у пациентов с ДГПЖ и РПЖ не отличается.

Большая распространенность вирусов у пациентов с РПЖ может быть ассоциирована с их онкогенным потенциалом, однако однозначное обоснование данного предположения нуждается в дополнительных исследованиях в том числе с изучением влияния вирусов на клеточные культуры предстательной железы в условиях *in vitro* и *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Banerjee S., Alwine J.C., Wei Z. et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis* 2019;40(6):749–64. DOI: 10.1093/carcin/bgz008
2. Feng Y., Ramnarine V.R., Bell R. et al. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of human prostate microbiota from patients with prostate cancer. *BMC Genomics* 2019;20(1):146. DOI: 10.1186/s12864-019-5457-z
3. Sfanos K.S., Sauvageot J., Fedor H.L. et al. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. *Prostate* 2008;68(3):306–20. DOI: 10.1002/pros.20680
4. Lang B., Cao C., Zhao X. et al. Genomic alterations related to HPV infection status in a cohort of Chinese prostate cancer patients. *Eur J Med Res* 2023;28(1):239. DOI: 10.1186/s40001-023-01207-2
5. Caini S., Gandini S., Dudas M. et al. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2014;38(4):329–38. DOI: 10.1016/j.canep.2014.06.002
6. Grinstein S., Preciado M.V., Gattuso P. et al. Demonstration of Epstein–Barr virus in carcinomas of various sites. *Cancer Res* 2002;62(17):4876–8.
7. Smelov V., Bzhalava D., Arroyo Mühr L.S. et al. Detection of DNA viruses in prostate cancer. *Scientific Rep* 2016;6:25235. DOI: 10.1038/srep25235

8. Abidi S.H., Bilwani F., Ghias K., Abbas F. Viral etiology of prostate cancer: Genetic alterations and immune response. A literature review. *Int J Surg* 2018;52:136–40. DOI: 10.1016/j.ijso.2018.02.050
9. Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E. et al. Thirty years of research on infection and prostate cancer: no conclusive evidence for a link. A systematic review. *Urol Oncol* 2013;31(7):951–65. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.01.013
10. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>
11. Smelov V., Arroyo Mühr L.S., Bzhalava D. et al. Metagenomic sequencing of expressed prostate secretions. *J Med Virol* 2014;86(12):2042–8. DOI: 10.1002/jmv.23900
12. Ala-Almohadesin A., Mohammadbeygi M., Bahavar A. et al. Molecular detection of pathogens causing sexually transmissible infections in patients with prostate cancer and hyperplasia by quantitative taqman real-time PCR assay. *Clin Lab* 2019;65(7). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.181243
13. Sarkar P., Malik S., Banerjee A. et al. Differential microbial signature associated with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Fron Cell Infect Microbiol* 2022;12:894777. DOI: 10.3389/fcimb.2022.894777
14. Nellessen T., Ebner B., Pyrgidis N. et al. Characterization of human papilloma virus in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy-A prospective study of 140 patients. *Viruses* 2023;15(6):1264. DOI: 10.3390/v15061264
15. Basulto-Martínez M., Flores-Tapia J.P., Conde-Ferrández L. et al. Molecular detection of human papillomavirus among patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2022;75(1):27–33.
16. Pereira N.M., Martins E.A.C., Quintela M.G. et al. Presence of HPV in prostate tissue from patients submitted to prostate biopsy. *Acta Cir Bras* 2023;37(12):e371205. DOI: 10.1590/acb371205
17. Ghasemian E., Monavari S.H.R., Irajian G.R. et al. Evaluation of human papillomavirus infections in prostatic disease: a cross-sectional study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(5):3305–8. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.5.3305
18. May M., Kalisch R., Hoschke B. et al. Detection of papillomavirus DNA in the prostate: a virus with underestimated clinical relevance? *Urologe A* 2008;47(7):846–52. DOI: 10.1007/s00120-008-1694-5
19. Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):16597. DOI: 10.1038/s41598-023-43767-7
20. Martínez-Fierro M.L., Leach R.J., Gomez-Guerra L.S. et al. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer. *BMC Cancer* 2010;10:326. DOI: 10.1186/1471-2407-10-326
21. Whitaker N.J., Glenn W.K., Sahrudin A. et al. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):236–41. DOI: 10.1002/pros.22562
22. Sawaya M., Cordina-Duverger E., Lamy P.J. et al. Sexually and non-sexually transmitted infections and the risk of prostate cancer: results from the EPICAP study. *Cancer Med* 2024;13(1):e6841. DOI: 10.1002/cam4.6841
23. Lawson J.S., Glenn W.K. Multiple pathogens and prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2022;17(1):23. DOI: 10.1186/s13027-022-00427-1
24. Boldogh I., Baskar J.F., Mar E.C., Huang E.S. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 virus in normal and adenocarcinomatous prostate glands. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(5):819–26.
25. Ключкова Т.Г., Андабеков Т.Т., Самсонов Р.Б. и др. Анализ инфицированности предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком и доброкачественной гиперплазией простаты. *Медицинский академический журнал* 2008;8(4):64–70. Klochkova T.G., Andabaev T.T., Samsonov R.B. et al. Analysis of prostate infection with cytomegalovirus in patients with cancer and benign prostatic hyperplasia. *Meditinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal* 2008;8(4):64–70. (In Russ.).
26. Самсонов Р.Б., Ключкова Т.Г., Андабеков Т.Т. и др. Цитомегаловирусная инфекция ткани предстательной железы у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2010;52(2 Приложение, тезисы 6-й Российской конференции по фундаментальной онкологии):39–40. Samsonov R.B., Klochkova T.G., Andabekov T.T. et al. Cytomegalovirus infection of the prostate tissue in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2010;52(2 Appendix, Abstracts of the 6th Russian Conference on Basic Oncology):39–40. (In Russ.).
27. Bouezzedine F., El Baba R., Haidar Ahmad S., Herbein G. Polyploid giant cancer cells generated from human cytomegalovirus-infected prostate epithelial cells. *Cancers* 2023;15(20):4994. DOI: 10.3390/cancers15204994
28. Blaheta R.A., Weich E., Marian D. et al. Human cytomegalovirus infection alters PC3 prostate carcinoma cell adhesion to endothelial cells and extracellular matrix. *Neoplasia* 2006;8(10):807–16. DOI: 10.1593/neo.06379
29. Doniger J., Muralidhar S., Rosenthal L.J. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(3):367–82. DOI: 10.1128/CMR.12.3.367
30. Gabrielli L., Balboni A., Borgatti E.C. et al. Inherited Chromosomally integrated human herpesvirus 6: laboratory and clinical features. *Microorganisms* 2023;11(3):548. DOI: 10.3390/microorganisms11030548
31. Mardente S., Romeo M.A., Asquino A. et al. HHV-6A infection of papillary thyroid cancer cells induces several effects related to cancer progression. *Viruses* 2023;15(10):2122. DOI: 10.3390/v15102122
32. Sarshari B., Mohebbi S.R., Ravanshad M. et al. Detection and quantification of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. *Microbiol Immunol* 2022;66(8):379–85. DOI: 10.1111/1348-0421.13013
33. Gulve N., Rudel T. Chlamydia trachomatis and human herpesvirus 6 infections in ovarian cancer – Casual or causal? *PLoS Pathog* 2019;15(11):e1008055. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008055

Вклад авторов

А.А. Камалов, Л.М. Михалева, Т.Б. Тахирзаде: разработка концепции статьи, сбор и обработка материала;
В.К. Карпов, Д.А. Охоботов, А.М. Пшихачев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
О.Ю. Нестерова, Б.М. Шапаров, А.А. Стригунов, В.В. Печникова: обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Османов: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Kamalov, L.M. Mikhaleva, T.B. Takhirzade: development of the article concept, collection and processing of material;
V.K. Karpov, D.A. Okhobotov, A.M. Pshikhachev: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
O.Yu. Nesterova, B.M. Shaparov, A.A. Strigunov, V.V. Pechnikova: reviewing of publications of the article's theme;
O.A. Osmanov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>
Л.М. Михалева / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
В.К. Карпов / V.K. Karpov: <https://orcid.org/0000-0001-7644-4263>
Д.А. Охоботов / D.A. Okhobotov: <https://orcid.org/0000-0002-6768-9004>
Т.Б. Тахирзаде / T.B. Takhirzade: <https://orcid.org/0009-0003-5413-3239>
А.М. Пшихачев / A.M. Pshikhachev: <https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>
О.Ю. Нестерова / O.Yu. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>
Б.М. Шапаров / B.M. Shaparov: <https://orcid.org/0000-0002-0232-1567>
А.А. Стригунов / A.A. Strigunov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>
В.В. Печникова / V.V. Pechnikova: <https://orcid.org/0000-0003-4757-9665>
О.А. Османов / O.A. Osmanov: <https://orcid.org/0000-0003-2266-2649>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Протокол № 04/21 от 08.11.2021.

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 Lomonosov Moscow State University. Protocol No. 04/21 dated 08.11.2021.

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

Непосредственные результаты промежуточной имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера

Р.В. Новиков^{1,2}, В.К. Карандашов², Т.В. Живулина³, О.И. Пономарева¹, И.А. Буровик², С.А. Тятков²,
А.В. Кулиш², В.В. Протошак², Г.А. Лясович⁴, С.Н. Новиков¹

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ООО «Терлазурра»; Россия, 350000 Краснодар, ул. Коммунаров, 225/1;

⁴Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, 2

Контакты: Роман Владимирович Новиков novikov-spb@mail.ru

Цель исследования – оценить непосредственные результаты промежуточной имплантации биодеградируемого спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (СГК) неживотного происхождения как способа оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 48 пациентов с верифицированным раком предстательной железы групп низкого и промежуточного риска по NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком), которым в качестве радикального лечения проводилась 5-фракционная стереотаксическая лучевая терапия. На этапе предлучевой подготовки выполнено промежуточное введение отечественного парапростатического биодеградируемого спейсера (ПБС) на основе СГК неживотного происхождения в объеме 4–8 мл.

Результаты. Не отмечено аллергических и воспалительных реакций тканей на химический состав имплантируемого ПБС, а также не зарегистрировано каких-либо инфекционно-воспалительных процессов, обусловленных инвазивностью процедуры.

Применяемая в исследовании СГК продемонстрировала высокие показатели гидратации (набухания), равные $24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,3) %, а также временной и пространственной стабильности, что обусловило ее оптимальные характеристики для использования в качестве радиотерапевтического спейсера. У всех 48 больных удалось достигнуть расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки ≥ 1 см по меньшей мере в одной из точек измерения. Введение 4 мл СГК позволило получить оптимальную симметричность формируемого пространства лишь у 1 (16,7 %) пациента. Увеличение имплантируемого объема полимера до 6 мл повысило число таких наблюдений до 28,6 %, а 8 мл – до 57 %.

Использование ПБС позволило снизить величину радиационной нагрузки на область прямой кишки от 21,5 % ($D_{0,1cc}$ (доза, подводимая к 0,1 см³ прямой кишки)) ($p < 0,0001$) до 92,8 % ($V_{75\%}$ (объем, получающий 75 % и более предписанной дозы)) ($p < 0,0001$). Редукция дозы по одному из наиболее клинически валидизированных показателей D_{2cc} (доза, подводимая к 2 см³ прямой кишки) составила в среднем 31,5 % ($p < 0,0001$).

Заключение. Промежуточная имплантация отечественного изделия медицинского назначения на основе СГК неживотного происхождения в качестве радиотерапевтического спейсера у больных раком предстательной железы демонстрирует превосходные профили безопасности и эффективности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, спейсер, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Новиков Р.В., Карандашов В.К., Живулина Т.В. и др. Непосредственные результаты промежуточной имплантации парапростатического биодеградируемого спейсера. Онкоурология 2025;21(1):35–49.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49>

Immediate results of perineal implantation of a prostate-rectum biodegradable spacer

R.V. Novikov^{1,2}, V.K. Karandashov², T.V. Zhivulina³, O.I. Ponomareva¹, I.A. Burovik², S.A. Tyatkov², A.V. Kulish²,
V.V. Protoshchak², G.A. Lyasovich⁴, S.N. Novikov¹

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

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³Terlazarra LLC; 225/1 Kommunarov St., 350000 Krasnodar, Russia;

⁴Clinical Hospital of the Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the City of St. Petersburg and the Leningrad Region; 2 Kultury Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia

Contacts: Roman Vladimirovich Novikov novikov-spb@mail.ru

Aim. To evaluate the immediate results of perineal implantation of a biodegradable spacer based on stabilized hyaluronic acid (SHA) of non-animal origin as a way to optimize radiation treatment of prostate cancer.

Materials and methods. The study included 48 patients with verified low and intermediate risk prostate cancer per NCCN (National Comprehensive Cancer Network) who received five-fraction stereotactic radiotherapy as radical treatment. Prior to radiotherapy, all patients underwent insertion of a prostate-rectum biodegradable spacer (PRBS) based on synthetic SHA in the volume of 4–8 mL.

Results. There were no allergic and inflammatory reactions of tissues to the chemical composition of the implanted PRBS. Despite the invasive nature of the procedure, we did not observe any cases of infectious complications.

SHA used in the study demonstrated high levels of hydration (swelling) equal to 24.4 ± 1.5 (20.7–27.3) %, as well as temporal and spatial stability, which determined its optimal characteristics for use as a radiotherapeutic spacer. In all 48 patients, the projected distance (≥ 1 cm) between the prostate gland and the anterior wall of the rectum was achieved before the start of irradiation. The administration of 4 mL of SHA made it possible to achieve optimal symmetry of the formed space only in one (16.7 %) patient. An increase in the implant volume of the polymer to 6 mL increased the number of such cases to 28.6 %, and after injection of 8 mL it increased to 57 %.

The use of PRBS made it possible to reduce radiation dose to the rectum from 21.5 % ($D_{0.1cc}$ (dose per 0.1 cm³ of rectum)) ($p < 0.0001$) to 92.8 % ($V_{75\%}$ (volume receiving 75 % or more of the prescribed dose)) ($p < 0.0001$). Dose reduction for one of the most clinically validated parameters – D_{2cc} (dose to 2 cm³ of rectum)) was 31.5 % ($p < 0.0001$) on average.

Conclusion. Perineal implantation of a non-animal SHA (Russia) as a radiotherapy spacer in patients with prostate cancer demonstrates excellent safety and efficacy profiles.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, spacer, hyaluronic acid

For citation: Novikov R.V., Karandashov V.K., Zhivulina T.V. et al. Immediate results of perineal implantation of a prostate-rectum biodegradable spacer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):35–49. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-35-49>

Введение

Высокая эффективность и безопасность промежуточной имплантации ряда биополимеров в качестве парапростатического спейсера у больных раком предстательной железы (РПЖ) были доказаны в рандомизированных исследованиях [1–3]. Это дало основание рекомендовать их клиническое применение в рамках лучевого лечения РПЖ различных групп риска рецидива (NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть по борьбе с раком) 2023; NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи) 2023) [4, 5]. Влияние парапростатических биodeградируемых спейсеров (ПБС) на безопасность лучевой терапии не ограничивается наиболее очевидным снижением радиационной нагрузки на область прямой кишки, которое приводит к уменьшению частоты и выраженности прямокишеч-

ной лучевой токсичности. Длительное наблюдение за пациентами, подвергнутыми лучевой терапии, указывает на увеличение шансов сохранить предлучевой статус эректильной функции в случае предварительной имплантации спейсера [6, 7]. Кроме этого, смещение передней стенки прямой кишки из зоны высокой дозы снижает риск развития вторичных радиационно-индуцированных опухолей.

На базе отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) с 2019 г. ведется активная работа по поиску и апробации различных биodeградируемых субстанций отечественного производства в роли парапростатических спейсеров [8]. Наиболее перспективные результаты были достигнуты при использовании стабилизированной гиалуроновой кислоты (СГК) неживотного происхождения (РЗН 2019/8924) — изделия медицинского назначения, зарегистрированного в качестве объемо-

образующего филлера для введения в урогенитальную область. Методологические аспекты процедуры парaproстатической имплантации спейсера на основе СГК опубликованы ранее [9]. В данной работе представлен анализ непосредственных результатов применения отечественного биополимера в качестве ПБС.

Цель исследования — оценить непосредственные результаты промежуточной имплантации ПБС на основе СГК неживотного происхождения как способа оптимизации лучевого лечения РПЖ. В исследование включен анализ нежелательных явлений, ассоциированных с инвазивностью процедуры имплантации и составом биополимера, характеристик формируемого пространства, а также величины снижения радиационной нагрузки на стенку прямой кишки.

Материалы и методы

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 16 от 21.09.2023) и утвержден в качестве перспективной научно-исследовательской работы на заседаниях проблемной комиссии (протокол № 125 от 25.09.2023) и Ученого совета

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол № 8 от 26.09.2023).

В исследование вошли 48 пациентов с РПЖ, которым в качестве радикального лечения планировалась стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ). СТЛТ была представлена 5 фракциями с разовой очаговой дозой 7,25 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 36,25 Гр (эквивалентно 90,6 Гр, подведенным в режиме стандартного фракционирования дозы).

Критерии включения в исследование:

- верифицированный РПЖ групп низкого и промежуточного риска по NCCN;
- объем предстательной железы не более 90 см³;
- отсутствие клинически значимой инфравезикальной обструкции (максимальная скорость мочеиспускания ниже 10 мл/с, объем остаточной мочи, превышающий 50 мл);
- хирургические вмешательства на предстательные железы в сроки менее 6 мес до настоящего лучевого лечения;
- отсутствие стандартных противопоказаний для проведения лучевой терапии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	1-я группа (4 мл) 1 st group (4 mL)	2-я группа (6 мл) 2 nd group (6 mL)	3-я группа (8 мл) 3 rd group (8 mL)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	67 ± 9,3 (57–76)	67 ± 9,7 (50–83)	67 ± 7,1 (49–78)
Медиана индекса массы тела (диапазон), кг/м ² Median body weight index (range), kg/m ²	30,9 ± 5,7 (21,4–37,04)	27,5 ± 3,2 (18,0–32,6)	28,9 ± 4,9 (22,8–39,4)
Медиана уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median prostate-specific antigen level (range), ng/mL	10,2 ± 6,2 (3,7–19,0)	7,6 ± 4,3 (2,8–19,8)	7,7 ± 4,1 (2,8–19,7)
Медиана объема предстательной железы (диапазон), см ³ Median prostatic volume (range), cm ³	47,9 ± 16,3 (29,1–68,7)	43,2 ± 18,8 (18,7–88,0)	54,5 ± 18,6 (24,1–89,2)
Группа риска по NCCN: NCCN risk group:			
низкий low	—	3	7
промежуточный, благоприятный intermediate, favorable	—	4	8
промежуточный, неблагоприятный intermediate, unfavorable	6	14	6
Неoadъювантная андрогендепривационная терапия: Neoadjuvant androgen deprivation therapy:			
нет no	4	16	15
да yes	2	5	6

Примечание. NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

В зависимости от объема имплантируемой СГК были выделены 3 группы: 1-я – 4 мл (6 (12,5 %) пациентов), 2-я – 6 мл (21 (43,75 %) пациент) и 3-я – 8 мл (21 (43,75 %) пациент) (табл. 1).

Промежностную имплантацию СГК осуществляли в литотомической позиции под ультразвуковым контролем согласно описанной ранее методике с помощью филлерной иглы (канюли) диаметром 18G [9]. Все процедуры выполняли под местной инфильтрационной анестезией (раствор лидокаина 1 % 5 мл). Непосредственно перед введением ПБС в предстательную железу также промежностным доступом устанавливали 3 рентгеноконтрастных маркера.

Осложнения оценивали в соответствии с актуальной версией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений) v.5.0 (2017).

Анализ характеристик формируемого после имплантации пространства осуществляли по 3 показателям: финальный объем имплантации (ФОИ), максимальный размер формируемого пространства (МРФП) и индекс симметричности имплантации спейсера (ИСИС):

- ФОИ – объем спейсера (сформированного пространства), при котором осуществляются предлучевая подготовка и весь курс лучевого лечения. Он достигается в течение первых суток после имплантации под влиянием ряда факторов (абсорбция жидкости и низкомолекулярной фракции в окружающие ткани, гидратация биополимера, динамическое воздействие за счет давления, создаваемого газами и каловыми массами, заполняющими прямую кишку и др.) и зависит от химической структуры полимера [9];
- МРФП – наибольшее расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки (мм), достигнутое после имплантации. Показатель определялся в 3 точках: апекс (на уровне плоскости, проходящей на 5 мм дистальнее края предстательной железы) – МРФП-А, средняя часть – МРФП-С, базис (на уровне плоскости, проходящей на 5 мм проксимальнее края предстательной железы) – МРФП-Б (рис. 1, а);
- ИСИС – индекс, характеризующий равномерность и симметричность сформированного пространства.

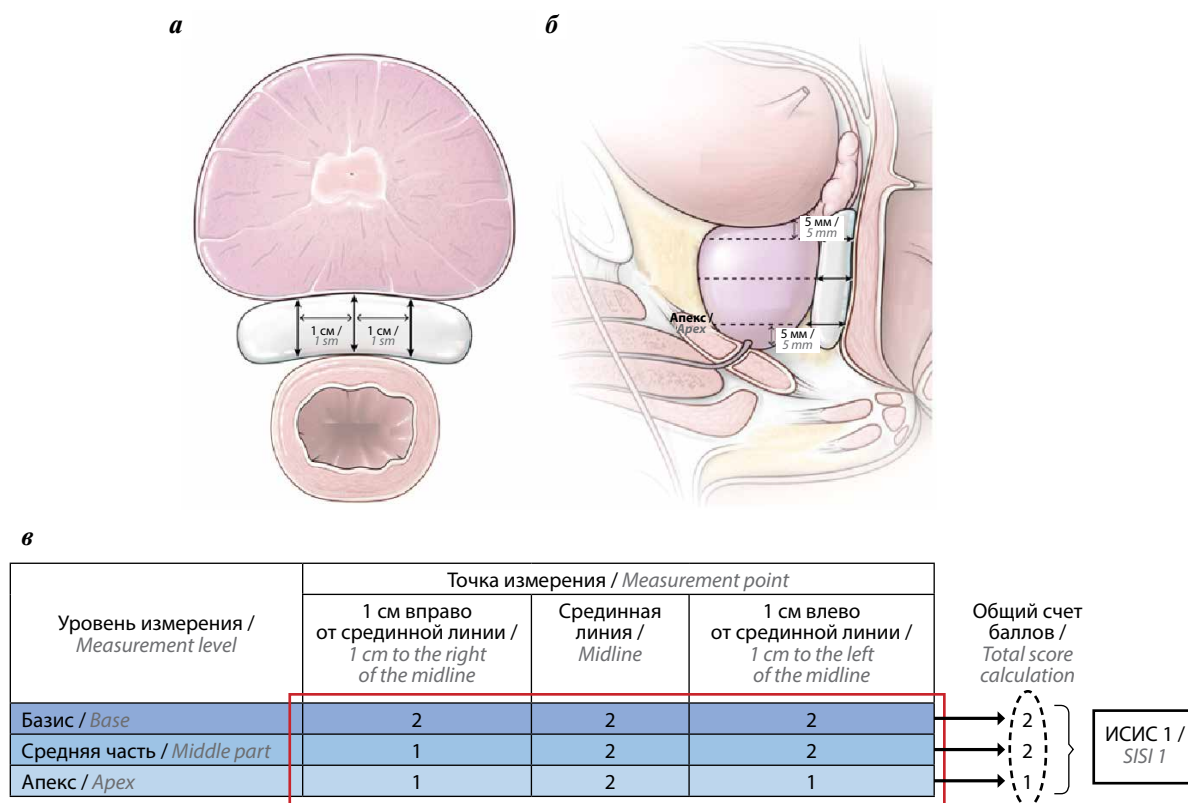


Рис. 1. Методика оценки пространственных параметров для расчета индекса симметричности имплантации спейсера (ИСИС): а – уровни измерений (сагиттальный скан); б – точки измерения расстояний (аксиальный скан); в – шестипольная таблица (выделена красным цветом) и пример расчета ИСИС [10]

Fig. 1. Method of evaluating spatial parameters for calculation of spacer implantation symmetry index (SISI): а – measurement levels (sagittal scan); б – points for distance measurements (axial scan); в – six-filed table (red) and an example of SISI calculation [10]

Метод его расчета был описан С.Е. Grossman и соавт. [10]. Измеряются расстояния между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки в 9 точках: по срединной линии на уровне апекса, средней части и базиса предстательной железы, а также на 1 см вправо и влево от них (рис. 1, а, б).

Полученные значения описываются системой баллов (<0,3 см — 0 баллов; 0,3–0,9 — 1 балл; ≥1 см — 2 балла). Расчет ИСИС производится с помощью шестипольной таблицы. На первом этапе вычисляется общий счет баллов для каждого из уровней измерения (апекс, средняя часть и базис):

- общий счет равняется 2 баллам, если 2 и более ячейки таблицы имели значение 2;
- общий счет равняется 0 баллов, если 2 и более ячейки таблицы имели значение 0;
- общий счет равняется 1 баллу во всех остальных случаях.

Финальное значение ИСИС соответствует наименьшему значению балла в общем счете для всех уровней измерений (рис. 1, в).

Измерение пространственных параметров осуществляли с помощью изображений топометрической МРТ. Алгоритм интерполяции контуров структур интереса позволял получать 3D-модели с точным расчетом их объема, включая ФОИ.

Для расчета величины снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки в стандартный процесс предлучевой подготовки был добавлен дополнительный этап — первичные топометрические компьютерная томография и МРТ перед процедурой имплантации ПБС. Повторную топометрию выполняли после введения биополимера. Таким образом, появлялась возможность рассчитывать у каждого пациента 2 дозиметрических плана. Все планы были рассчитаны на планирующей системе Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System) с использованием расчетных алгоритмов Photon Optimizer и Analytical Anisotropic Algorithm. Доставка энергии облучения планировалась посредством модулированной по объему лучевой терапии с энергией фотонного пучка 6 МэВ. При расчетах ориентировались на общепринятые требования к дозиметрическим планам СТЛТ РПЖ (RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0938) [11]. Покрытие мишени (планируемый объем облучения (PTV), включающий предстательную железу, проксимальную треть семенных пузырьков и уменьшенный отступ во всех направлениях 3 мм, в сторону прямой кишки — 2 мм) предписанной дозой оценивали по показателям D_{min} (минимальная доза в PTV) ≥95 %, $D_{95\%}$ (доза, подводимая к 95 % PTV) ≥100 %, $V_{100\%}$ (объем, получающий минимум 100 % дозы) и $D_{0,03cc}$ (доза, подводимая к 0,03 см³). Изменение величины радиационной нагрузки на прямую кишку анализировали по перемен-

ным D_{mean} (средняя доза на выделенный объем прямой кишки), $D_{0,1cc}$ (доза, подводимая к 0,1 см³ прямой кишки), D_{2cc} (доза, подводимая к 2 см³ прямой кишки), D_{5cc} (доза, подводимая к 5 см³ прямой кишки), $V_{50\%}$ (объем, получающий минимум 50 % предписанной дозы) и $V_{75\%}$ (объем, получающий минимум 75 % предписанной дозы). Оптимизацию планов осуществляли в соответствии с общепринятым в радиационной онкологии принципом ALARA (as low as reasonable available) — максимально возможное снижение дозы на критические органы, включая преодоление порога допустимых значений, до момента возникновения компромисса покрытия мишени предписанной дозой по одному из показателей (D_{min} , $D_{95\%}$, $V_{100\%}$ и $D_{0,03cc}$).

Для статистических расчетов применяли программное обеспечение Statistica v.12.0 (Statsoft Inc., США). Основная масса показателей не имела значимых отклонений от нормальности (критерий Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$)). При показателе, не отличающемся от нормального распределения, указывали среднее, стандартное отклонение и минимальное–максимальное значения ($M \pm SD$ (min–max)). С учетом относительно небольшого числа наблюдений в выборке оценка значимости величины изменений в сравниваемых дозиметрических планах осуществлялась с помощью непараметрического метода статистики Вилкоксона *signed-rank*-тест для зависимых и Манна–Уитни U-тест для независимых переменных.

Результаты

Все процедуры промежуточного введения СГК выполняли в период с сентября 2023 г. по май 2024 г. одним специалистом. Продолжительность имплантации ПБС занимала не более 15 мин, в среднем — $8,5 \pm 1,95$ (5–15) мин. Из 52 случаев успешная имплантация достигнута в 48 (92,3 %), вошедших в последующий анализ. У 4 пациентов было принято решение воздержаться от введения биополимера по следующим причинам:

- непреднамеренное попадание небольшого количества воздуха в пространство между предстательной железой и прямой кишкой на этапе продвижения иглы, что привело к появлению ультразвуковых артефактов и потере анатомических ориентиров так называемого слоя ($n = 2$);
- выраженное рубцевание параректальной клетчатки на уровне предстательной железы вследствие перенесенного острого простатита в анамнезе, что повышало риски перфорации стенки кишки при продвижении иглы и последующем формировании пространства ($n = 1$);
- значительные трудности при прохождении тупоконечной иглы через выраженные фиброзные слои промежуточного апоневроза ($n = 1$).

Нежелательные явления. Не было отмечено аллергических и воспалительных реакций тканей на химический состав имплантируемого ПБС. При контрольной МРТ органов малого таза, выполненной через 3–12 мес после имплантации, продемонстрировано отсутствие признаков развития параспейсерного фиброза.

Один пациент (2,1 %) отмечал легкий дискомфорт в виде ощущения инородного тела в области промежности. Данное состояние не требовало коррекции и самостоятельно купировалось к окончанию курса лучевого лечения.

У всех 48 пациентов промежностное введение ПБС осуществлено посредством канюли. Не зафиксировано случаев повреждения органов и анатомических образований в зоне имплантации, включая наиболее характерную для данной процедуры непреднамеренную инфильтрацию стенки прямой кишки биополимером.

Ни у одного из пациентов не зарегистрировано развитие каких-либо инфекционно-воспалительных осложнений, обусловленных инвазивностью процедуры.

Характеристики формируемого пространства. У всех 48 больных удалось достигнуть расстояния ≥ 1 см по меньшей мере в одной из точек измерения (рис. 2, а, б). У 2 (4,2 %) пациентов имплантация сопровождалась значительной латерализацией биополимера, приведшей к несимметричному формированию простран-

ва (рис. 2, в). В 1 (2,1 %) наблюдении из-за погрешности техники имплантации отмечено частичное введение биополимера в клетчатку перед урогенитальным апоневрозом, не оказавшее существенного влияния на достижение необходимого расстояния между предстательной железой и прямой кишкой (рис. 2, г).

Основные характеристики формируемого пространства в зависимости от имплантируемого объема СГК представлены в табл. 2.

Во всех 3 группах отмечено, что используемая СГК отечественного производства обладает выраженным положительным статусом достижения ФОИ, в основе которого лежат гидрогелевые свойства, т. е. способность связывать и удерживать в своей структуре воду. Средние значения увеличения ФОИ относительно имплантируемого объема ПБС для 1, 2 и 3-й групп составили соответственно $1,3 \pm 0,1$ (1,1–1,4), $1,9 \pm 0,1$ (1,7–2,2) и $2,6 \pm 0,2$ (2,1–3,0) мл, или на $24,3 \pm 1,7$ (21,5–25,9) %, $24,4 \pm 1,1$ (22,1–26,8) % и $24,4 \pm 1,7$ (20,7–27,2) %. Таким образом, в общей когорте наблюдаемых больных отмечено увеличение ФОИ на $24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,3) % относительно имплантируемого объема СГК.

Среднее значение расстояния, достигнутого на уровне апекса (МРФП-А), во всех группах равнялось 0,9 см и фактически не различалось ($p > 0,05$) (см. табл. 2). Это указывает на существенную роль в вопросах эффектив-

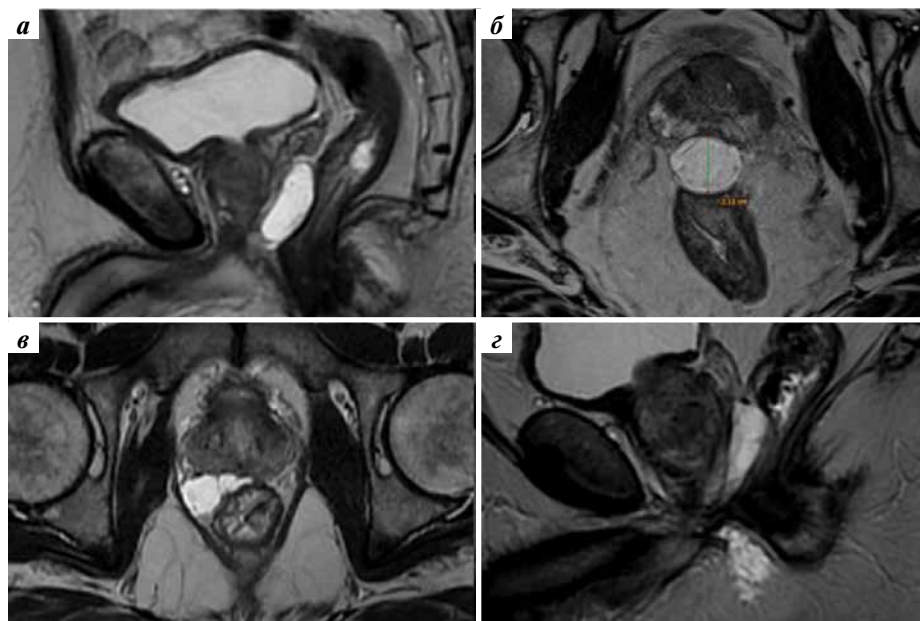


Рис. 2. Примеры промежностной имплантации параректального биodeградируемого спейсера отечественного производства: а — введено 6 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (СГК) (сагиттальный скан); б — введено 8 мл СГК (аксиальный скан). Погрешности техники имплантации: в — правосторонняя латерализация параректального биodeградируемого спейсера с формированием субоптимального пространства между предстательной железой и прямой кишкой (аксиальный скан); г — частичное введение СГК в клетчатку перед урогенитальной диафрагмой (сагиттальный скан)

Fig. 2. Examples of perineal implantation of a Russian prostate-rectum biodegradable spacer: а — 6 mL of stabilized hyaluronic acid (SHA) was administered (sagittal scan); б — 8 mL of SHA was administered (axial scan). Implantation technique deviations: в — right-sided lateralization of the prostate-rectum biodegradable spacer with formation of suboptimal space between the prostate and rectum (axial scan); г — partial insertion of SHA in the cellular tissue in front of urogenital diaphragm (sagittal scan)

Таблица 2. Основные характеристики формируемого пространства

Table 2. Main characteristics of the formed space

Группа Group	ФОИ, мл FIV, mL	МРФП-А, см MSFS-A, cm	МРФП-С, см MSFS-M, cm	МРФП-Б, см MSFS-B, cm	ИСИС, n (%) SISI, n (%)		
					0	1	2
1-я (4 мл) 1 st (4 mL)	5,1 ± 0,1 (5,2–5,4)	0,9 ± 0,2 (0,6–1,2)	1,4 ± 0,3 (1,0–1,9)	1,3 ± 0,3 (0,9–1,9)	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)
2-я (6 мл) 2 nd (6 mL)	7,9 ± 0,1 (7,7–8,2)	0,9 ± 0,3 (0,4–1,4)	1,3 ± 0,2 (1,0–1,8)	1,3 ± 0,3 (0,9–1,7)	4 (19)	11 (52,4)	6 (28,6)
3-я (8 мл) 3 rd (8 mL)	10,6 ± 0,2 (10,1–11,0)	0,9 ± 0,3 (0,2–1,7)	1,5 ± 0,3 (0,8–2,24)	1,6 ± 0,4 (1,0–2,5)	3 (14,3)	6 (28,6)	12 (57,1)

Примечание. ФОИ – финальный объем имплантации; МРФП – максимальный размер формируемого пространства: на уровне апекса (МРФП-А), средней части (МРФП-С), базиса (МРФП-Б); ИСИС – индекс симметричности имплантации спейсера.
Note. FIV – final implantation volume; MSFS – maximal size of the formed space: at the apex level (MSFS-A), middle part (MSFS-M), base (MSFS-B); SISI – spacer implantation symmetry index.

ного применения ПБС не только объема и характеристик биополимера, но и техники его имплантации. Наибольшие значения показателей МРФП достигнуты при имплантации 8 мл СГК (см. табл. 2). Различия по показателям МРФП-С и МРФП-Б во 2-й и 3-й группах имплантации носили значимый характер ($p = 0,018$; $p = 0,004$ соответственно).

Промежностное введение 4 мл СГК позволило достигнуть оптимальной симметричности формируемого пространства (2 балла по классификации С.Е. Grossman и соавт.) лишь у 1 (16,7 %) пациента. Увеличение объема ПБС до 6 мл повысило число таких наблюдений практически в 2 раза – до 28,6 %. Наилучшие показатели ИСИС отмечены в 3-й группе – имплантация 8 мл биополимера позволила достигнуть ИСИС, равного 2 баллам, у 57 % больных.

При контрольных МРТ, выполненных по окончании лечения (14 сут после имплантации) и через 3 мес, было продемонстрировано фактически полное соответствие формы и объема сформированного пространства относительно аналогичных показателей на топометрической МРТ (1-е сутки после имплантации).

Заявленные производителем сроки нахождения ПБС в тканях лежат в интервале 7–12 мес (в среднем 8–9 мес), максимально – до 18 мес. В данном исследовании оценка степени биodeградации осуществлена у первых 10 пациентов через 12 мес после введения спейсера. Минимальная резорбция относительно достигнутого в первые сутки после имплантации ФОИ составила 38,7 %, максимальная – 91,3 %. Контрольные МРТ, выполненные у ряда пациентов в различные сроки (3, 6, 8, 10 мес), указывают на особый характер кривой, характеризующей процессы резорбции исследуемой СГК. Он заключается в высокой стабильности сохранения объема и формы имплантата на протяжении длительного (7–8 мес) вре-

мени с последующей ускоренной (2–3 мес) биodeградацией. В основе этой особенности фармакокинетики используемого полимера лежит повышенная степень ретикулярной сшивки отдельных молекул гиалуроновой кислоты. Полученные предварительные данные дают основание прогнозировать длительность и динамику полной резорбции полимера у оставшейся части больных.

Влияние имплантации ПБС на величину радиационной нагрузки на область прямой кишки. В часть исследования, посвященной оценке влияния промежностной имплантации ПБС на дозиметрические расчеты лечебных планов, были включены 20 из 48 пациентов: у 9 (45 %) наблюдаемых было введено 6 мл СГК (2-я группа), у оставшихся 11 (55 %) – 8 мл (3-я группа). Всего было рассчитано и проанализировано 40 дозиметрических планов (по 2 плана на каждого из включенных больных). Сравнительный анализ проводился в общей группе наблюдаемых независимо от объема имплантируемого полимера.

Клинический объем облучения (предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков) равнялся $41,5 \pm 18,1$ (13,5–82,4) см³. РТВ до и после имплантации фактически не отличались, составляя $63,6 \pm 24,2$ (25,5–116,3) и $63,6 \pm 24,4$ (25,2–116,3) см³ соответственно ($p = 0,96$). Деформация контуров предстательной железы спейсером, преимущественно в области ее задней поверхности, с формированием анизотропического отступа объясняет наличие минимальных расхождений по РТВ.

В табл. 3 приведены значения основных дозиметрических переменных, характеризующих качество покрытия мишени предписанной дозой.

У всех пациентов удалось достигнуть требуемых минимальных значений. Отсутствие значимых различий по всем приведенным в табл. 3 переменным

Таблица 3. Качество покрытия мишени (планируемый объем облучения (PTV)) предписанной дозой
Table 3. Quality of target coverage (planning target volume (PTV)) with the prescribed dose

Дозиметрическая переменная Dosimetry variable	Сравниваемые группы Compared groups		p
	до имплантации prior to implantation	после имплантации after implantation	
$D_{min}, \%$	$96,6 \pm 0,9 (95,0-98,4)$	$96,8 \pm 0,9 (95,2-98,5)$	0,5
$D_{95\%}, \%$	$100,1 \pm 0,05 (100,0-100,2)$	$100,1 \pm 0,03 (100,0-100,1)$	0,27
$V_{100\%}, \%$	$96,7 \pm 1,07 (95,1-99,0)$	$96,4 \pm 0,8 (95,1-97,9)$	0,26
$D_{0,03cc}, \%$	$102,5 \pm 0,5 (101,8-103,5)$	$102,7 \pm 0,5 (101,9-103,9)$	0,19

Примечание. D_{min} – минимальная доза в PTV; $D_{95\%}$ – доза, подводящая к 95 % PTV; $V_{100\%}$ – объем, получающий минимум 100 % дозы; $D_{0,03cc}$ – доза, подводящая к 0,03 см³.
Note. D_{min} – minimal dose in PTV; $D_{95\%}$ – dose covering 95 % of PTV; $V_{100\%}$ – volume receiving minimum 100 % of the dose; $D_{0,03cc}$ – dose covering 0.03 cm³.

указывает на схожесть алгоритмов оптимизации сравниваемых дозиметрических планов, что существенно повышает достоверность демонстрируемых различий по величине радиационной нагрузки на область критических органов (табл. 4).

Снижение средней величины радиационной нагрузки (D_{mean}) на область прямой кишки после имплантации ПБС равнялось $9,3 \pm 2,2 (3,9-13,5) \%$, что соответствует 27 % редукции дозы ($26,9 \pm 5,8 (17,7-36,3) \%$). Радиотерапевтический выигрыш по остальным оце-

ниваемым показателям в абсолютном и относительном исчислении составил: $D_{0,1cc} - 7,8 \pm 2,9 (2,5-12,7) \text{ Гр}$ и $21,5 \pm 7,9 (6,8-34,8) \%$, $D_{2cc} - 10,3 \pm 2,1 (7,4-15,4) \text{ Гр}$ и $31,5 \pm 6,1 (22,0-44,9) \%$, $D_{5cc} - 8,3 \pm 2,2 (5,2-14,5) \text{ Гр}$ и $30,1 \pm 6,8 (18,8-47,8) \%$, $V_{50\%} - 18,8 \pm 3,4 (11,8-26,6) \%$ и $58,4 \pm 10,2 (35,8-79,6) \%$, $V_{75\%} - 9,1 \pm 0,9 (6,8-10,9) \%$ и $92,8 \pm 8,7 (65,2-100,0) \%$ соответственно. Дозиметрические преимущества промежуточной имплантации ПБС наглядно демонстрируются примером, представленным на рис. 3.

Таблица 4. Радиационная нагрузка на прямую кишку
Table 4. Radiation dose on the rectum

Дозиметрическая переменная Dosimetry variable	Сравниваемые группы Compared groups		p
	до имплантации prior to implantation	после имплантации after implantation	
$D_{mean}, \%$	$34,3 \pm 4,1 (22,6-40,7)$	$25,0 \pm 3,5 (18,6-30,4)$	0,0001
$D_{0,1cc}, \text{ Гр}$ $D_{0,1cc}, \text{ Gy}$	$36,5 \pm 0,2 (36,2-36,9)$	$28,6 \pm 2,9 (23,8-34,2)$	0,0001
$D_{2cc}, \text{ Гр}$ $D_{2cc}, \text{ Gy}$	$32,7 \pm 1,3 (29,9-34,5)$	$22,4 \pm 2,2 (18,3-26,8)$	0,0001
$D_{5cc}, \text{ Гр}$ $D_{5cc}, \text{ Gy}$	$27,5 \pm 1,8 (25,1-32,2)$	$19,2 \pm 1,9 (15,6-22,5)$	0,0001
$V_{50\%}, \%$	$32,2 \pm 2,6 (22,7-33,6)$	$13,5 \pm 3,7 (6,8-21,2)$	0,0001
$V_{75\%}, \%$	$9,9 \pm 0,7 (8,2-11,0)$	$0,7 \pm 0,9 (0,0-3,6)$	0,0001

Примечание. D_{mean} – средняя доза на выделенный объем прямой кишки; $D_{0,1cc}$ – доза, подводящая к 0,1 см³ прямой кишки; D_{2cc} – доза, подводящая к 2 см³ прямой кишки; D_{5cc} – доза, подводящая к 5 см³ прямой кишки; $V_{50\%}$ – объем, получающий минимум 50 % предписанной дозы; $V_{75\%}$ – объем, получающий минимум 75 % предписанной дозы.
Note. D_{mean} – mean dose on the allotted volume of the rectum; $D_{0,1cc}$ – dose covering 0.1 cm³ of the rectum; D_{2cc} – dose covering 2 cm³ of the rectum; D_{5cc} – dose covering 5 cm³ of the rectum; $V_{50\%}$ – volume receiving minimum 50 % of the prescribed dose; $V_{75\%}$ – volume receiving minimum 75 % of the prescribed dose.

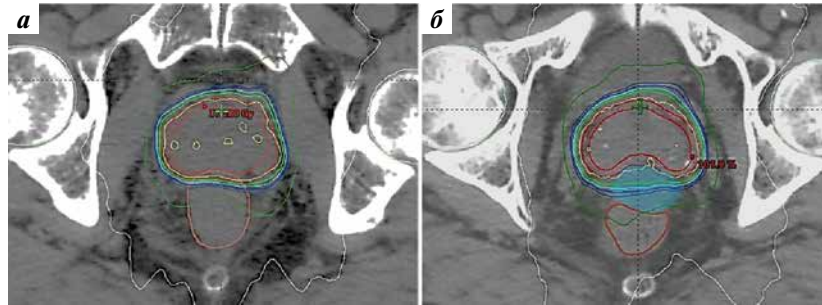


Рис. 3. Влияние имплантации спейсера на величину радиационной нагрузки на область прямой кишки (пациент Д.): а — стандартное изодозное распределение без использования спейсера (70 % от предписанной дозы (темно-синяя линия) включает контур прямой кишки); б — изодозное распределение после имплантации спейсера (70 % от предписанной дозы (темно-синяя линия) не доходит до передней стенки прямой кишки). Голубым цветом отмечен объем парапростатического биодеградируемого спейсера

Fig. 3. Effect of spacer implantation on the radiation dose value in the rectal area (patient D.): а — standard isodose distribution without the use of a spacer (70 % of the prescribed dose (dark blue line) includes rectal contour); б — isodose distribution after spacer implantation (70 % of the prescribed dose (dark blue line) do not reach the anterior wall of the rectum). The volume of prostate-rectum biodegradable spacer is shown in blue

У всех включенных в эту часть исследования пациентов при расчетах обоих планов удалось достигнуть требуемых минимальных ограничений подводимой дозы на области других критических органов (мочевой пузырь, головки бедренных костей).

Обсуждение

Применение ПБС для снижения рисков развития различных видов постлучевой токсичности становится стандартом современной лучевой терапии РПЖ. Положительное влияние промежностной имплантации спейсеров, основанное на создании временного пространства между облучаемой мишенью и здоровыми тканями, имеет исключительно механистический характер и не зависит от химического состава биополимера.

Одной из проблем эстетической медицины (косметология, маммология) является развитие воспалительных изменений тканей вокруг имплантата, приводящих к формированию фиброзной псевдокапсулы [12]. Это состояние относительно часто регистрировалось при использовании первых коммерческих образцов косметологической гиалуроновой кислоты животного происхождения. Опыт применения других биополимеров, в первую очередь полиакриламидного геля, выявил неприемлемо высокий уровень подобных осложнений, включая случаи гранулематозного воспаления в зоне имплантации и прилежащих органах, что привело к запрету его использования в зарубежной клинической практике с 2006 г. [13]. Современные технологии синтеза СГК без использования животных органических производных позволяют получать образцы с высокими показателями биоинертности и биосовместимости. В нашем исследовании продемонстрировано практически полное отсутствие каких-либо как местных, так и общих реакций на вводимую субстанцию при длительных (12 мес) сроках наблюдения.

Процедура имплантации различных типов ПБС хорошо отработана и сопровождается небольшим числом осложнений. Наиболее частые нежелательные явления — боль и чувство дискомфорта в области промежности (прямой кишки) различной степени выраженности, определяемые в 10–40 % случаев [14]. Применение отечественной СГК привело к подобным жалобам лишь у 1 (2,1 %) пациента. В основе столь низкого уровня неблагоприятной местной непереносимости введенного спейсера может лежать 1 из 3 вероятных причин:

- тщательно сбалансированный рН применяемой СГК, имеющий очень близкий к физиологическому статус, предотвращает раздражение нервных окончаний, контактирующих с СГК, из-за отсутствия локального ацидоза;
- высокий показатель постимплантационной гидратации биополимера обуславливает формирование более «анатомичного» пространства;
- использование тупоконечной иглы минимизирует риски травматизации нервных образований в зоне введения.

Выраженная постимплантационная гидратация дополнительно может объяснять превосходную переносимость введенного спейсера: вхождение в объем имплантированной СГК эндогенной воды с растворенными в ней биомолекулами и микроэлементами в концентрации, характерной для данного организма, делает ее структуру весьма близкой по химическому составу к прилежащим тканям, фактически имитируя их.

Непреднамеренная инфильтрация стенки прямой кишки биополимером является 2-м по частоте осложнением промежностной имплантации ПБС. Согласно данным уже упомянутого обзора М. Harvey и соавт. это состояние встречается достаточно редко — около 1 % [14]. В рандомизированном исследовании В.В. Fischer-Valuck и соавт. введение спейсера в прямокишечную

стенку диагностировано у 6 % пациентов [15]. Наш ранее опубликованный опыт применения в качестве ПБС коллагена неживотного происхождения показал схожий (5,7 %) процент возникновения этого осложнения [8]. В 2023 г. P. Shamsesfandabadi и соавт. опубликовали результаты анализа имплантации ПБС у 270 пациентов [16]. Этот анализ выявил очень высокую частоту прямокишечной инфильтрации, различающуюся в зависимости от метода визуального контроля: 58,3 % при компьютерной томографии и 61,1 % при МРТ. Важно отметить, что во всех упомянутых исследованиях использовалась стандартная методика имплантации с помощью остроконечной иглы.

Далеко не каждый случай инфильтрации стенки кишки при имплантации ПБС клинически значим. В большинстве случаев происходит естественная бессимптомная биодеградация введенного в стенку прямой кишки спейсера без какого-либо влияния на результаты лечения пациента. При этом инфильтрация может привести к осложнениям в виде изъязвления и формирования прямокишечных свищей. M.F. McLaughlin и соавт. описали ректоуретральную фистулу как осложнение, ассоциированное с использованием ПБС, из собственной практики и обобщили данные обо всех эпизодах тяжелых прямокишечных осложнений, опубликованных до 2021 г. [17]. Исследователи рассматривают в качестве вероятной причины этих осложнений локальное ишемическое повреждение, вызванное смещением сосудистых структур стенки прямой кишки в область высокой дозы. В нашей работе не отмечено ни одного случая непреднамеренной прямокишечной инфильтрации, что обусловлено переходом на новую технику имплантации филлерной иглой [9]. Высокая ультразвуковая прозрачность отечественной СГК облегчает процесс навигации иглы в тканях, что также снижает риски их травматизации. Кроме того, канюльная техника введения ПБС фактически полностью исключает хоть и чрезвычайно редкие, но потенциально жизнеугрожающие случаи эмболизации биополимером артериальных или венозных сосудов, описанные при осуществлении имплантации стандартной остроконечной иглой [18–20].

Основным критерием оценки сформированного пространства при промежностной имплантации ПБС до недавнего времени являлось максимальное расстояние, получаемое между задней поверхностью предстательной железы и передней стенкой прямой кишки, что соответствует используемому в нашем исследовании показателю МРФП. Общепринятым пороговым значением, свидетельствующим об эффективности выполненной процедуры, является достигнутое расстояние, равное или превышающее 1 см, что позволяет существенно уменьшить радиационную нагрузку на прилежащие нормальные ткани, учитывая величину градиента снижения дозы в современных линейных

ускорителях электронов [21]. Начальная имплантация в минимальном, заведомо субоптимальном объеме (4 мл) была обусловлена необходимостью накопления первичного опыта использования нового биополимера, включая оценку его безопасности и фармакокинетики. Было показано, что даже при введении 4 мл СГК удается достигнуть требуемого (≥ 1 см) показателя МРФП за счет оптимальных для радиопротективного спейсера реологических свойств исследуемой СГК, среди которых наиболее важны вязкость, упругость, а также когезивность (способность геля противостоять разобщению частиц/агломератов и их миграции).

МРФП прямо пропорционален другому важному параметру – ФОИ, который в большей мере характеризует особенности фармакокинетики СГК. Исследуемый ПБС демонстрирует выраженный положительный статус ФОИ, определяемый временем и степенью водопоглощения (набухания) и связанный с высокой (2,5 %) концентрацией применяемого полимера. Расчеты показали, что в течение первых суток после имплантации ПБС его объем увеличивается в среднем на 25 % ($24,4 \pm 1,5$ (20,7–27,3) %). Таким образом, при введении 8 мл биополимера мы получаем ФОИ, равный или превышавший 10 см³, что эквивалентно рекомендованному объему введения других ПБС, используемых в зарубежной практике. Эта особенность исследуемой СГК обеспечивает 3 важных преимущества отечественного спейсера относительно имеющихся аналогов:

- экономическая выгода;
- высокая степень стабильности размеров и формы сформированного пространства;
- постимплантационная корректировка *in vivo*.

Эффективность промежуточного введения ПБС с точки зрения снижения дозы на прямую кишку зависит не только от величины МРФП в одной из точек измерения, но и от симметричности сформированного объема. Оценка качества распределения спейсера между облучаемой мишенью и прямой кишкой может быть осуществлена посредством нескольких предложенных алгоритмов [10, 15, 22, 23]. Наиболее удобным представляется расчет ИСИС, описанный в 2023 г. С.Е. Grossman и соавт. и первично оцененный на проспективной группе больных ($n = 42$), получавших СТЛТ в СОД 45 Гр [10]. Большая часть исследуемой когорты имела ИСИС, равный 1 ($n = 17$ (41 %)) или 2 ($n = 18$ (43 %)). Выявлена значимая корреляция степени симметрии сформированного пространства с большинством дозиметрических переменных, характеризующих радиационную нагрузку на область прямой кишки. Кроме этого, анализ продемонстрировал взаимосвязь расчетного показателя с более высокой частотой поздней прямокишечной токсичности ($p = 0,01$) и степенью ее выраженности ($p = 0,01$): пациенты с ИСИС 0 и 1 по сравнению с пациентами с ИСИС

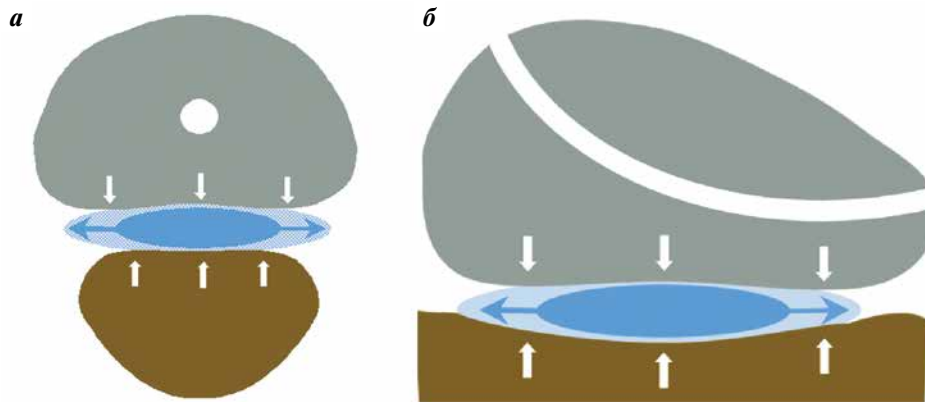


Рис. 4. Постимплантационная корректировка *in vivo* формируемого параректального пространства, наблюдаемая при использовании в качестве параректального биodeградируемого спейсера отечественной стабилизированной гиалуроновой кислоты: а — аксиальная плоскость; б — сагиттальная плоскость

Fig. 4. Post-implantation *in vivo* correction of the formed prostate-rectum space observed while using Russian stabilized hyaluronic acid as a prostate-rectum biodegradable spacer: а — axial plane; б — sagittal plane

2 имели в 4,67 раза (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,72–30,11) и 8,4 раза (95 % ДИ 1,83–38,57) больше шансов развития поздней ректальной токсичности соответственно. V. Giacometti и соавт. осуществили последующую валидизацию предложенного С.Е. Grossman и соавт. алгоритма, подтвердившую его эффективность в оценке результатов имплантации ПБС в клинической практике [24].

В нашем исследовании показатель симметрии увеличивался прямо пропорционально объему ПБС: число пациентов с ИСИС 2 возросло с 16,7 % в 1-й группе до 57,1 % в 3-й группе.

Важнейшую роль в достижении требуемых параметров формируемого после имплантации пространства, в первую очередь его симметричности, также играют характеристики используемого биополимера. Анализ результатов применения СГК отечественного производства позволил выявить ранее не описанный в мировой литературе феномен «постимплантационной корректировки *in vivo*»: 25 % увеличение объема вводимого спейсера, ограниченного плотноэластической поверхностью предстательной железы и положительным давлением в просвете прямой кишки, создаваемым мышечным тонусом ее стенки, а также скоплением газа и каловых масс, идет в направлениях наименьшего сопротивления, что позволяет достигнуть более равномерного конечного распределения ПБС и компенсировать недостатки первично субоптимальной имплантации (рис. 4).

Очевидно, что помимо объема вводимого полимера и его характеристик, повышение симметричности требуемых пространственных взаимоотношений между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки зависит от опыта и техники проведения процедур [25]. Наиболее критически сложным с точки зрения достижения достаточного симметричного рассто-

яния является уровень апекса предстательной железы. Разработка методик апикальной имплантации ПБС позволила улучшить результаты клинического применения спейсеров у больных РПЖ [26, 27]. Предложенный нами способ промежуточного введения СГК с помощью филлерной иглы в значительной степени способствует формированию симметричного пространства на всем протяжении предстательной железы за счет выхода биополимера в ткани через боковое отверстие и его направления в требуемую сторону (360°) [9].

Сроки резорбции (биodeградации) — одна из важнейших характеристик ПБС. Очевидно, что идеальный спейсер должен сохранять свой объем неизменным на протяжении всего курса лучевого лечения (максимально 3 мес при стандартном фракционировании дозы или сочетании дистанционной лучевой терапии и брахитерапии) и быстро элиминироваться из организма после его окончания. На официальном сайте производителя зарубежного спейсера Barrigel (www.barrigel.com) в инструкции по применению приводятся данные относительно сроков его резорбции (табл. 5).

Незначительное (6 % (6 из 98)) число пациентов были прослежены до полной резорбции Barrigel при сроке 18 мес после имплантации. При этом указано, что на настоящий момент отсутствует информация относительно каких-либо отсроченных осложнений, обусловленных неполной биodeградацией ПБС на основе СГК. Анализ приведенных в табл. 5 данных позволяет сделать вывод об умеренной стабильности Barrigel в качестве спейсера. Об этом говорит достаточно широкий диапазон изменений его объема через 3 мес после введения, обусловленный индивидуальной активностью фермента гиалуронидазы: от –11,4 до 66,8 % при среднем уровне резорбции 18,4 %. Это обуславливает не очень высокую воспроизводимость процессов

Таблица 5. Резорбция (биodeградация) паранпростатического спейсера Barrigel

Table 5. Resorption (biodegradation) of Barrigel prostate-rectum spacer

Срок контроля, мес Control period, months	Показатель Characteristic	Степень резорбции, % Resorption level, %
Непосредственно после имплантации Immediately after implantation	<i>n</i> = 98	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	0
	Максимальная резорбция Maximal resorption	0
	Средняя резорбция Mean resorption	0
	Стандартное отклонение — Standard deviation —	
3	<i>n</i> = 96	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	–11,4*
	Максимальная резорбция Maximal resorption	66,8
	Средняя резорбция Mean resorption	18,4
	Стандартное отклонение 15,4 Standard deviation 15.4	
12	<i>n</i> = 55	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	20,4
	Максимальная резорбция Maximal resorption	90,3
	Средняя резорбция Mean resorption	57,2
	Стандартное отклонение 16,8 Standard deviation 16.8	
18	<i>n</i> = 20	
	Минимальная резорбция Minimal resorption	35,0
	Максимальная резорбция Maximal resorption	93,9
	Средняя резорбция Mean resorption	73,6
	Стандартное отклонение 15,5 Standard deviation 15.5	

*Отрицательное значение указывает на увеличение объема биополимера за счет его гидратации.

*Negative value corresponds to increased biopolymer size due to its hydration.

формирования ФОИ и может оказывать отрицательное влияние на безопасность лечения, особенно при пролонгированных курсах дистанционной лучевой терапии. Показатель минимальной резорбции, равный 11,4 %, определяет умеренную степень гидратации, что значительно уступает отечественному ПБС (около 25 %). При контрольных исследованиях через 12 мес выявлено уменьшение исходного объема имплантируемой СГК в среднем на 57,2 %. Схожие результаты получены в исследовании М. Svatos и соавт., включившем материалы длительного наблюдения за 136 пациентами: через 3, 12, 24 и 36 мес после имплантации средний показатель биodeградации СГК составил 19, 57, 79 и 86 % соответственно [28]. Эти данные позволяют сделать вывод о линейном характере кривой, описывающей процессы резорбции спейсера Barrigel. ПБС на основе полиэтиленгликоля (SpaceOAR, SpaceOAR Vue) обладают наиболее близкими к оптимальным показателями биodeградации, так как полная элиминация имплантированного гидрогеля из организма происходит в течение 6 мес практически в 100 % случаев [1].

Значимое снижение частоты и выраженности постлучевой прямокишечной токсичности у больных РПЖ продемонстрировано в целом ряде рандомизированных исследований, оценивающих роль использования ПБС при стандартном подведении дозы [1, 2, 29], умеренном [3] и экстремальном гипofракционировании [30, 31]. По данным метаанализа, включившего результаты 1 рандомизированного и 6 когортных (*n* = 1011) исследований, частота значимой ($\geq$ II степени) ранней прямокишечной токсичности в группах имплантации спейсера и без него фактически не различалась (4,1 % против 4,5 %; отношение рисков 0,82; 95 % ДИ 0,52–1,28; p = 0,38) [32]. Выраженность этого показателя при более длительном наблюдении была на 77 % ниже после использования ПБС (1,5 % против 5,7 %; отношение рисков 0,23; 95 % ДИ 0,06–0,99; p = 0,05). Ухудшение качества жизни по кишечному домену в ранний постлучевой период также не отличалось (среднее различие 0,2; 95 % ДИ –3,1...3,4; p = 0,92), однако удовлетворенность пациентов функцией нижних отделов желудочно-кишечного тракта в отдаленном периоде после имплантации биополимера была существенно выше (среднее значение 5,4; 95 % ДИ 2,8–8,0; p < 0,001). Таким образом, важная роль ПБС при лучевом лечении РПЖ является доказанной и в настоящее время не вызывает сомнений, что послужило основанием не оценивать клинические преимущества применения спейсеров в рамках данной работы.

При использовании модулированной по интенсивности дистанционной лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 1,8–2 Гр) и подведении к предстательной железе СОД около 74–80 Гр наиболее часто анализируемым параметром, дающим возможность адекватно оценить

влияние ПБС на ректальную дозиметрию, является $V_{70\text{ Гр}}$ (объем прямой кишки, получающий дозу, равную 70 Гр) [14]. В одной из ранних работ, включившей 52 пациента из 4 радиотерапевтических центров, было показано, что имплантация гидрогелевого спейсера позволила снизить $V_{70\text{ Гр}}$ более чем на 25 % в 96 % случаев при фактическом среднем сокращении показателя с 13,0 до 5,1 Гр ($p < 0,001$) [33]. В рандомизированном исследовании III фазы, в котором в качестве первичной конечной точки рассматривалась редукция дозы на область прямой кишки по $V_{70\text{ Гр}}$ более чем на 25 %, требуемого порога в группе применения ПБС удалось достигнуть у 97 % пациентов [1]. L. E. Miller и соавт. по результатам метаанализа сообщили о средней величине уменьшения $V_{70\text{ Гр}}$ с 10,4 до 3,5 % после имплантации спейсера [32]. Снижение радиационной нагрузки на область прямой кишки при СТЛТ РПЖ продемонстрировано в рандомизированном исследовании M. Ogita и соавт. [30]. Значения переменных D_{mean} , $V_{50\%}$, $V_{75\%}$ при 5-фракционном подведении СОД 36,25 Гр до и после промежуточного введения гидрогеля (SpaceOAR) составили 16,4 и 15,1 Гр ($p < 0,01$), 34,6 и 27,3 Гр ($p < 0,01$), 17,5 и 6,8 Гр ($p < 0,01$) соответственно.

Представленные дозиметрические расчеты указывают на высокую эффективность имплантации отечественного ПБС на основе СГК в вопросах снижения радиационной нагрузки на область прямой кишки. По всем оцениваемым переменным удалось достигнуть существенной (21,5–92,8 %) редукции дозы ($p < 0,0001$). В своей повседневной практике для оценки безопасности

гипофракционных режимов облучения РПЖ по профилю прямокишечной токсичности мы используем в качестве основного показателя $D_{2\text{cc}}$ с пороговым значением, равным 75 Гр (эквивалентная доза при $\alpha/\beta = 3$ Гр). Имплантация ПБС позволила снизить среднее значение этой переменной на 31,5 %, что фактически полностью исключает клинически значимые риски развития поздней лучевой токсичности. Необходимо отметить, что характер демонстрируемой в данном исследовании оптимизации величин радиационной нагрузки на область прямой кишки как минимум соответствует результатам зарубежных исследователей, а по ряду параметров превосходит их [1, 3, 30].

Заключение

Представленная работа описывает первый в России опыт применения СГК неживотного происхождения отечественного производства для улучшения результатов лучевого лечения РПЖ. Исследуемый биополимер обладает оптимальными физическими, химическими и биологическими характеристиками (прозрачность, степень гидратации, вязкость, упругость, когезивность, стабильность, биоинертность, биodeградируемость и др.), дающими основание рассматривать его в качестве «идеального» радиотерапевтического спейсера. Разработанная нами канюльная методика в совокупности с вышеописанными свойствами исследуемой СГК демонстрирует превосходные показатели безопасности и эффективности процедуры промежуточной имплантации ПБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mariados N., Sylvester J., Shah D. et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):971–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.030
2. Karsh L.I., Gross E.T., Pieczonka C.M. et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology* 2018;115(1):39–44. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.016
3. Mariados N.F., Orto P.F. 3rd, Schiffman Z. et al. Hyaluronic acid spacer for hypofractionated prostate radiation therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(4):511–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.7592
4. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21(10):1067–96. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050
5. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer *Interventional procedures guidance* [IPG752]. Published: 07 February 2023. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ipg752/chapter/3-Committee-considerations
6. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008
7. Seymour Z.A., Pinkawa M., Daignault-Newton S. et al. A pooled long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without a rectal hydrogel spacer: impact of hydrogel on decline in sexual quality of life. *Front Oncol* 2023;13:1239104. DOI: 10.3389/fonc.2023.1239104
8. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д. и др. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения. *Вопросы онкологии* 2022;68(6):797–804. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804
9. Novikov S.N., Novikov R.V., Ilyin N.D. et al. The first experience of clinical application of an animal collagen-based spacer of domestic production to optimize the radiation treatment

- for prostate cancer: indications, technique and complications. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2022;68(6):797–804. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804
9. Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В. и др. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология* 2024;20(1):67–78. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78
Novikov R.V., Zhivulina T.V., Sysoeva V.V. et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):67–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78
10. Grossman C.E., Folkert M.R., Lobaugh S. et al. Quality metric to assess adequacy of hydrogel rectal spacer placement for prostate radiation therapy and association of metric score with rectal toxicity outcomes. *Adv Radiat Oncol* 2023;8(4):101070. DOI: 10.1016/j.adro.2022.101070
11. Lukka H.R., Pugh S.L., Bruner D.W. et al. Patient reported outcomes in NRG oncology RTOG 0938, evaluating two ultrahypofractionated regimens for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):287–95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.008
12. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007;33 Suppl 2:S168–75. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33357.x
13. Xiong C., Chen Y., Xu Y. et al. A review of complications of polyacrylamide hydrogel injection. *C J Plast Rec Surg* 2023;5(2):86–95. DOI: 10.1016/j.cjprs.2022.11.003
14. Harvey M., Ong W.L., Chao M. et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2023;131(3):280–7. DOI: 10.1111/bju.15821
15. Fischer-Valuck B.W., Chundury A., Gay H. et al. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):195–202. DOI: 10.1016/j.prro.2016.10.004
16. Shamsesfandabadi P., Ponnappalli S., Spencer K. et al. CT vs. MRI: which is more accurate in grading rectal wall infiltration after hydrogel spacer placement for prostate cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;117(2):e436–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.1608
17. McLaughlin M.F., Folkert M.R., Timmerman R.D. et al. Hydrogel spacer rectal wall infiltration associated with severe rectal injury and related complications after dose intensified prostate cancer stereotactic ablative radiation therapy. *Adv Radiat Oncol* 2021;6(4):100713. DOI: 10.1016/j.adro.2021.100713
18. Kojima K., Takahashi Y., Sugiyama S. et al. A case of migration of a hydrogel spacer for radiotherapy into the pulmonary artery. *Acta Med Okayama* 2023;77(6):647–50. DOI: 10.18926/AMO/66157
19. Morisaka H., Marino K. Hydrogel spacer migration into periprostatic venous plexus. *AJR Am J Roentgenol* 2022;218(4):757. DOI: 10.2214/AJR.21.27049
20. Qiao Y., Patel S., Burney I. et al. A case report: retrograde arterial embolization of locally-injected SpaceOAR hydrogel material into the right common iliac artery bifurcation. *Radiol Case Rep* 2023;18(2):719–26. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.02.042
21. Müller A.C., Mischinger J., Klotz T., Gagel B. et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. *Radiol Oncol* 2016;50(3):329–36. DOI: 10.1515/raon-2016-0036
22. Hwang M.E., Black P.J., Elliston C.D. et al. A novel model to correlate hydrogel spacer placement, perirectal space creation, and rectum dosimetry in prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(1):192. DOI: 10.1186/s13014-018-1135-6
23. Liu H., Borden L., Wiant D. et al. Proposed hydrogel-implant quality score and a matched-pair study for prostate radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2020;10(3):202–8. DOI: 10.1016/j.prro.2020.02.006
24. Giacometti V., McLaughlin O., Comiskey P. et al. Validation of a quality metric score to assess the placement of hydrogel rectal spacer in patients treated with prostate stereotactic radiation therapy. *Adv Radiat Oncol* 2024;9(3):101396. DOI: 10.1016/j.adro.2023.101396
25. Pinkawa M., Klotz J., Djukic V. et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. *Urology* 2013;82(4):963–8. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.014
26. Narukawa T., Shiraishi T., Aibe N. et al. New modified technique of hydrogel spacer implantation for prostate cancer: a novel method for separation at the prostate apex level under real-time ultrasound guidance. *J Med Ultrason* (2001) 2022;49(4):751–2. DOI: 10.1007/s10396-022-01254-y
27. King M.T., Svatos M., Chell E.W. et al. Evaluating the quality-of-life effect of apical spacing with hyaluronic acid prior to hypofractionated prostate radiation therapy: a secondary analysis. *Pract Radiat Oncol* 2023;S1879-8500(23)00338-7. DOI: 10.1016/j.prro.2023.11.010
28. Svatos M., Chell E., Low D.A. et al. Symmetry, separation, and stability: Physical properties for effective dosimetric space with a stabilized hyaluronic acid spacer. *Med Phys* 2024;51(9):6231–45. DOI: 10.1002/mp.17292
29. Björelund U., Notstam K., Fransson P. et al. Hyaluronic acid spacer in prostate cancer radiotherapy: dosimetric effects, spacer stability and long-term toxicity and PRO in a phase II study. *Radiat Oncol* 2023;18(1):1. DOI: 10.1186/s13014-022-02197-x
30. Ogita M., Yamashita H., Nozawa Y. et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer: acute toxicity and propensity score-matched comparison. *Radiat Oncol* 2021;16(1):107. DOI: 10.1186/s13014-021-01834-1
31. Folkert M.R., Zelefsky M.J., Hannan R. et al. A multi-institutional phase 2 trial of high-dose SABR for prostate cancer using rectal spacer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(1):101–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.025
32. Miller L.E., Efsthathiou J.A., Bhattacharyya S.K. et al. Association of the placement of a perirectal hydrogel spacer with the clinical outcomes of men receiving radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e208221. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8221
33. Song D.Y., Herfarth K.K., Uhl M. et al. A multi-institutional clinical trial of rectal dose reduction via injected polyethylene-glycol hydrogel during intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: analysis of dosimetric outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):81–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.019

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;
В.К. Карандашов: получение и сбор материала, сбор данных литературы, написание текста статьи;
Т.В. Живулина: автор методики имплантации, редактирование текста статьи;
О.И. Пономарева: сбор и анализ результатов;
И.А. Буровик, В.В. Протошак, С.Н. Новиков: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи;
С.А. Тятков, А.В. Кулиш, Г.А. Лясович: получение и сбор материала.

Authors' contributions

R.V. Novikov: author of the idea, collection of literature data, article writing;
V.K. Karandashov: receiving and collecting material, collection of literature data, article writing;
T.V. Zhivulina: author of the implantation technique, article editing;
O.I. Ponomareva: collection and analysis of results;
I.A. Burovik, V.V. Protoshchak, S.N. Novikov: reviewing of publications of the article's theme, article editing;
S.A. Tyatkov, A.V. Kulish, G.A. Lyasovich: receiving and collecting material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
В.К. Карандашов / V.K. Karandashov: <https://orcid.org/0009-0001-5155-9491>
О.И. Пономарева / O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>
И.А. Буровик / I.A. Burovik: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>
С.А. Тятков / S.A. Tyatkov: <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>
А.В. Кулиш / A.V. Kulish: <https://orcid.org/0000-0001-8274-4967>
В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 16 от 21.09.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 16 dated 21.09.2023.

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

Статья поступила: 08.10.2024. Принята к публикации: 25.03.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 08.10.2024. Accepted for publication: 25.03.2025. Published online: 30.04.2025.

Рак предстательной железы. Перспективы применения количественной магнитно-резонансной томографии

Л.Р. Абуладзе, Д.С. Семенов, М.Д. Варюхина

ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1

Контакты: Лия Руслановна Абуладзе drliaabuladze@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского взрослого населения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – метод выбора в лучевой диагностике данного заболевания, который позволяет неинвазивно оценить предстательную железу. В настоящее время активно применяется система PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), однако оценка по ней является субъективной, иными словами «на глаз», поэтому возможность дополнения качественного анализа количественным следует расценивать как отличную перспективу.

Цель исследования – выявить корреляции между значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и баллом по системе PI-RADS, что может позволить уйти от субъективизации в оценке результатов МРТ предстательной железы независимо от опыта врача-рентгенолога.

Материалы и методы. В пилотном ретроспективном исследовании проанализированы данные МРТ 28 пациентов с верифицированным раком предстательной железы за период 2020–2022 гг.

Результаты. Сумма баллов по системе PI-RADS продемонстрировала сильную статистически значимую отрицательную связь со средним ИКД ($r = -0,85$; $p < 0,001$) и минимальным ИКД ($r = -0,82$; $p < 0,001$). Связь балла по PI-RADS с уровнем простатического специфического антигена не продемонстрировала статистической значимости ($p = 0,162$). Общая регрессия была статистически значимой ($R^2 = 0,73$; $F(4,13) = 8,799$; $p = 0,001$). Обнаружено, что балл по PI-RADS значимо зависит от среднего ИКД ($p < 0,001$) и уровня простатического специфического антигена ($p = 0,013$). Также были построены модели линейной регрессии для предсказания балла по шкале Глисона, которые, однако, на имеющемся наборе данных не продемонстрировали статистической значимости, что может быть объяснено ограниченным количеством наблюдений.

Заключение. Применение количественной МРТ в диагностике рака предстательной железы представляется достаточно перспективным методом, позволяющим объективизировать оценку по системе PI-RADS, что в перспективе может снизить количество необоснованных биопсий. Ключевым моментом, не позволяющим внедрять количественную МРТ повсеместно в настоящее время, является тот факт, что на значения ИКД влияет огромное количество внешних параметров и показатели ИКД могут сильно различаться при использовании разных аппаратов. Поэтому в перспективе стандартизация протокола сканирования предстательной железы с оптимальным выбором b-фактора и минимизация факторов, влияющих на измерение ИКД, могут позволить обеспечить более надежные сравнительные метрики.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, количественная магнитно-резонансная томография, стандартизация

Для цитирования: Абуладзе Л.Р., Семенов Д.С., Варюхина М.Д. Рак предстательной железы. Перспективы применения количественной магнитно-резонансной томографии. Онкоурология 2025;21(1):50–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-50-58>

Prostate cancer. Future of using quantitative magnetic resonance imaging

L.R. Abuladze, D.S. Semenov, M.D. Varyukhina

Scientific and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia

Contacts: Liya Ruslanovna Abuladze drliaabuladze@gmail.com

Background. Prostate cancer is the 2nd most common malignant neoplasms among adult males. Magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice in radiological diagnostics of this disease allowing to noninvasively evaluate the prostate. Currently, the PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) system is widely used. However, its assessment is subjective, or “by eye”, therefore the possibility of enhancing qualitative analysis with quantitative should be considered an excellent prospect.

Aim. To determine correlations between the apparent diffusion coefficient (ADC) and PI-RADS score which will allow to move from subjectivity in evaluation of prostate MRI results and make them independent of radiologists’ experience.

Materials and methods. The pilot retrospective study included MRI data of 28 patients with verified prostate cancer from the period between 2020 and 2022.

Results. Total PI-RADS score showed strong statistically significant negative correlation with mean ADC ($r = -0.85$; $p < 0.001$) and minimum ADC ($r = -0.82$; $p < 0.001$). PI-RADS score correlation with prostate-specific antigen level did not show statistical significance ($p = 0.162$). Total regression was statistically significant ($R^2 = 0.73$; $F(4, 13) = 8.799$; $p = 0.001$). It was found that PI-RADS score depended on mean ADC ($p < 0.001$) and prostate-specific antigen level ($p = 0.013$). Additionally, linear regression models were developed to predict Gleason score but with the current dataset they did not show statistical significance, possibly due to the small sample size.

Conclusion. The use of quantitative MRI in diagnosis of prostate cancer is a promising method which allows to objectivate PI-RADS score and to decrease the number of unjustified biopsies in the future. The key reason why quantitative MRI cannot be widely implemented is that ADC values are affected by a large number of external parameters, and ADC values can significantly vary in different devices. Therefore, in the future standardization of the prostate scanning protocol with optimal selection of b-value and minimization of factors affecting ADC measurement will allow to achieve more reliable comparative metrics.

Keywords: prostate cancer, magnetic resonance imaging, quantitative magnetic resonance imaging, standardization

For citation: Abuladze L.R., Semenov D.S., Varyukhina M.D. Prostate cancer. Future of using quantitative magnetic resonance imaging. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):50–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-50-58>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского взрослого населения, 4-е место — среди населения обоих полов [1]. Несмотря на постоянную трансформацию различных методов диагностики РПЖ — от лабораторных до лучевых, — заболеваемость в России остается высокой: на конец 2021 г. РПЖ занимал 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости мужского населения после рака бронхолегочной системы и составлял около 15 %. Интересно, что за период с 2011 по 2021 г. количество впервые выявленных случаев увеличилось практически в 1,5 раза (с 28 552 до 40 137) [2].

На сегодняшний день «золотым стандартом» верификации диагноза остается морфологическая оценка по шкале Глисона, которая впервые была введена еще в 1974 г. [3]. С ее помощью оценивают архитектуру или расположение злокачественных клеток в структуре опухоли, а также степень дифференцировки, однако любая интервенция, особенно необоснованная, может иметь ряд отрицательных последствий [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — метод выбора в лучевой диагностике РПЖ, который позволяет визуализировать наружные контуры предстательной железы, а также проследить ее зональную анатомию. В настоящее время активно применяется система PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data

System) [5], однако оценка по ней является субъективной на этапе анализа интенсивности сигнала, иными словами «на глаз». Также есть прямая взаимосвязь между опытом врача-рентгенолога и финальной оценкой. Поэтому дополнение качественного анализа количественным в оценке РПЖ можно расценивать как отличную перспективу, а впоследствии рассматривать как возможность проведения неинвазивной биопсии.

Цель исследования — выявить корреляции между значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и баллом по системе PI-RADS, что может позволить уйти от субъективизации в оценке результатов МРТ предстательной железы независимо от опыта врача-рентгенолога.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование из Единого радиологического информационного сервиса (ЕРИС) Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) по ключевым словам: «магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением», «мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы», «магнитно-резонансная томография органов малого таза», «бипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы» отбирали данные за период 2020–2022 гг.

Критерии включения в исследование: мужчины старше 18 лет, наличие данных МРТ органов малого таза/предстательной железы с внутривенным контрастным усилением, морфологической верификации диагноза РПЖ с оценкой по шкале Глисона, данных об уровне простатического специфического антигена (ПСА). Критерии исключения: неудовлетворительное качество магнитно-резонансных (МР) изображений, наличие артефактов, не позволяющих адекватно оценить МР-изображение.

На основании критериев отбора в исследование вошли 28 пациентов.

Врач-рентгенолог, не будучи осведомленным о результатах биопсии, проводил оценку изменений периферической зоны предстательной железы по системе PI-RADS, показателей ИКД (среднего, минимального) путем выбора области зоны интереса.

Из информационно-аналитической системы «Канцер-регистр» извлекали данные об уровне ПСА, возрасте пациентов на момент исследования, а также результаты морфологической верификации.

Применяли методы описательной статистики, включая табличное и графическое представление агрегирования данных, проводили оценку взаимосвязи между показателями с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена. Были построены модели линейной регрессии для определения балла по системе PI-RADS и балла по шкале Глисона методом наименьших квадратов. Использовали уровень значимости p , коэффициент регрессии и коэффициент детерминации для оценки полученной модели.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $66 \pm 8,2$ года.

Данные гистологического исследования были доступны у 23 (82,1 %) пациентов, из них аденокарцинома предстательной железы была верифицирована в биоптате у 18 (64,3 %) больных. Медиана степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона составила 7 [7; 8] баллов. На рис. 1 представлено распределение пациентов

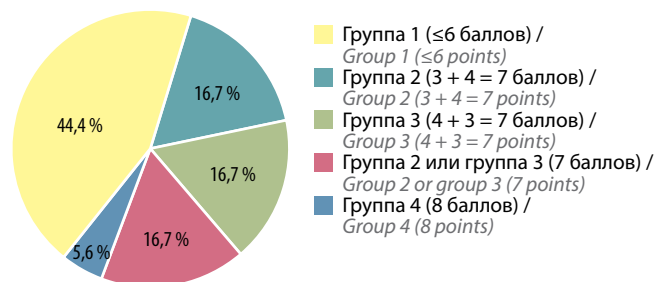


Рис. 1. Распределение пациентов с аденокарциномой предстательной железы по прогностическим группам в зависимости от балла по шкале Глисона ($n = 18$)

Fig. 1. Distribution of the patients with prostatic adenocarcinoma per prognostic groups depending on Gleason score ($n = 18$)

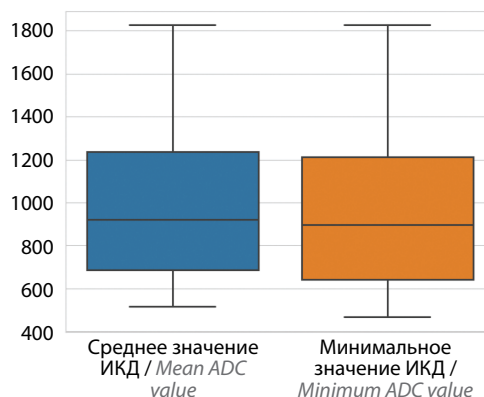


Рис. 2. Диаграммы размаха для среднего и минимального значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в исследуемой группе ($n = 28$)
Fig. 2. Box and whiskers plot for mean and minimum values of apparent diffusion coefficient (ADC) in the studied group ($n = 28$)

с аденокарциномой по прогностическим группам согласно полученной оценке по шкале Глисона.

Информация об уровне ПСА была доступна у 25 (89,3 %) пациентов: медианное значение концентрации ПСА составило 7,0 [5,41; 12,86] нг/мл.

Медиана среднего значения ИКД в исследуемой группе равнялась 918,5 [679; 1236,5], медиана минимального значения ИКД – 893 [629,5; 1214]. Распределение среднего и минимального ИКД представлено на рис. 2.

Медианная оценка по системе PI-RADS в исследуемой группе составила 3,5 [2,5; 4,5] балла. Значение оценки по PI-RADS колебалось от 2 до 5 баллов, при этом каждой категории принадлежало равное число пациентов ($n = 7$). Распределение баллов по системе PI-RADS отражено на рис. 3.

При статистическом анализе для выявления взаимосвязи между переменными была построена корреляционная матрица признаков (рис. 4).

Количество баллов по PI-RADS продемонстрировало сильную статистически значимую отрицательную связь со средним ИКД ($r = -0,85$; $p < 0,001$) и минимальным

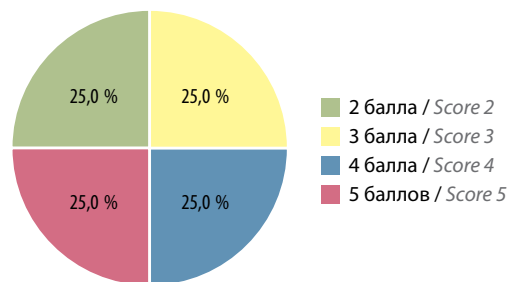


Рис. 3. Распределение баллов по системе PI-RADS в исследуемой группе ($n = 28$)

Fig. 3. Distribution of PI-RADS scores in the studied group ($n = 28$)

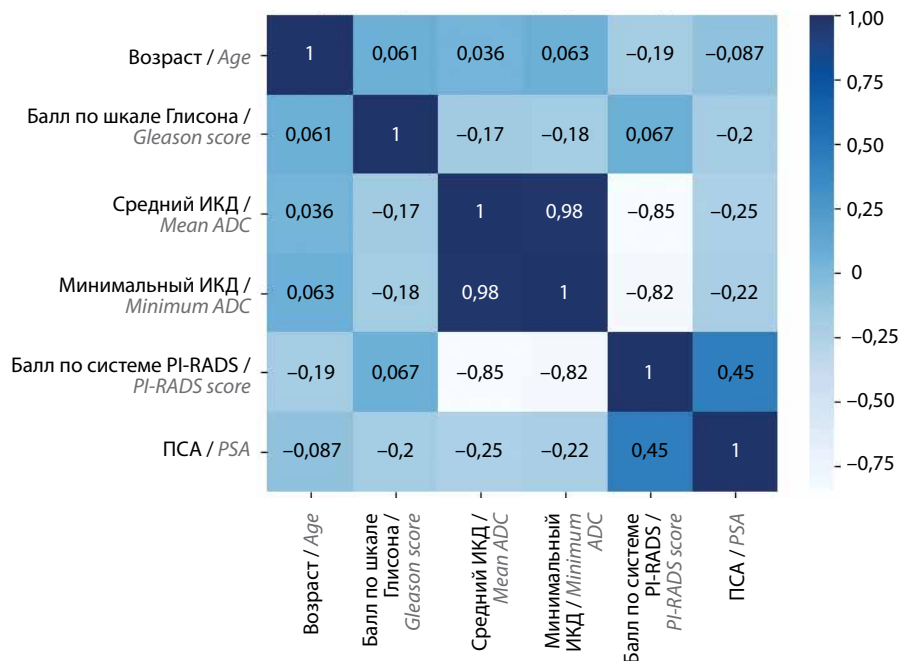


Рис. 4. Корреляционная матрица исследования. Выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между оценкой по системе PI-RADS и значениями измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ПСА — простатический специфический антиген
Fig. 4. Correlation matrix of the study. Statistically significant negative correlation between PI-RADS score and apparent diffusion coefficient (ADC) values was found. PSA — prostate-specific antigen

ИКД ($r = -0,82$; $p < 0,001$). Связь балла PI-RADS с уровнем ПСА не продемонстрировала статистической значимости ($p = 0,162$). Графики корреляционной зависимости среднего и минимального значений ИКД отражены на рис. 5.

Множественная линейная регрессия использовалась для проверки, насколько показатели возраста, оценка по шкале Глисона, уровень ПСА, а также сред-

ний или минимальный ИКД способны предсказывать балл по системе PI-RADS. Подобранный регрессионная модель с наилучшими метриками была следующей:

$$\text{Балл PI-RADS} = 7,185 - 0,01 \times (\text{возраст, лет}) - 0,06 \times (\text{балл по шкале Глисона}) - 0,003 \times \text{средний ИКД} + 0,013 \times (\text{ПСА, нг/мл}).$$

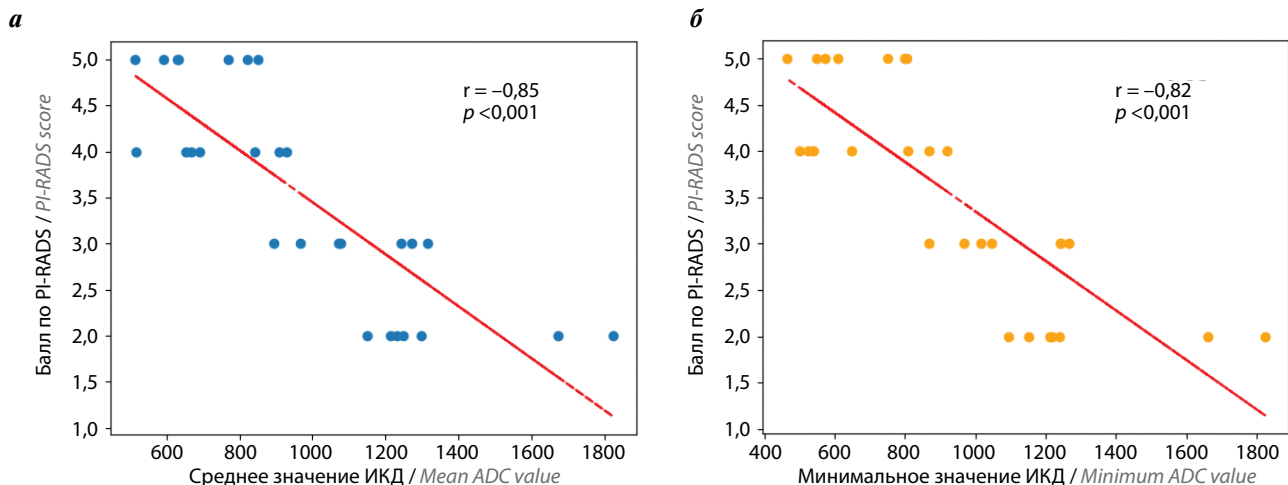


Рис. 5. Диаграммы рассеяния для корреляций среднего (а) и минимального (б) измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с баллом по системе PI-RADS. Для обоих показателей ИКД отмечена сильная отрицательная связь с баллом по PI-RADS
Fig. 5. Scatter plots for correlations between mean (a) and minimum (b) apparent diffusion coefficient (ADC) and PI-RADS score. For both ADC values, strong negative correlation with PI-RADS score was observed

Общая регрессия была статистически значимой ($R^2 = 0,73$; $F(4, 13) = 8,799$; $p = 0,001$). Было обнаружено, что балл по PI-RADS значимо зависит от среднего значения ИКД ($p < 0,001$) и уровня ПСА ($p = 0,013$). Также были построены модели линейной регрессии для предсказания балла по шкале Глисона, которые, однако, на имеющемся наборе данных не продемонстрировали статистической значимости, что может быть объяснено ограниченным количеством наблюдений.

Обсуждение

Помимо визуализации контуров предстательной железы МРТ позволяет также проводить функциональную оценку состояния железы с помощью таких методов, как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), МР-спектроскопия и МРТ с динамическим контрастным усилением [6].

По системе оценки структурных изменений предстательной железы PI-RADS балл 1 соответствует крайне низкой вероятности злокачественности, 5 — крайне высокой. В 2012 г. были опубликованы первые рекомендации PI-RADS v1 для оценки результатов мультипараметрической МРТ [7], в 2015 г. они были обновлены [8]. В 2019 г. PI-RADS v2 была обновлена до PI-RADS v2.1, что позволило упростить оценку и снизить вариабельность интерпретации результатов мультипараметрической МРТ [5]. Стоит отметить, что в диагностике РПЖ применяется также бипараметрический протокол [9].

Разными авторами было показано, что данные PI-RADS и шкалы Глисона коррелируют [10–12]. При этом в другом исследовании было продемонстрировано, что опухоли с большей суммой баллов по шкале Глисона (8–10) были выявлены только при оценке PI-RADS 5, в то время как с меньшей суммой баллов (6–7) — как при оценке PI-RADS 5, так и при PI-RADS 4 [13].

В настоящее время принято проводить биопсию всех образований, подозрительных на злокачественные, с PI-RADS ≥ 3 [14]. В одном исследовании было показано, что при оценке PI-RADS 3 при проведении последующей биопсии из 191 мужчины у большей части пациентов (61 %) не было выявлено признаков РПЖ, и лишь у 6 % пациентов имела место сумма баллов по шкале Глисона 4 + 3 [15]. В другом исследовании в когорте из 408 пациентов общая частота обнаружения РПЖ составила 26,8 %, а клинически значимого РПЖ — 14,6 % [16]. В крупном исследовании с участием 118 пациентов 93,5 % образований, классифицированных как PI-RADS 3, по результатам биопсии оказались доброкачественными и лишь 6,5 % образований — клинически значимым РПЖ [17]. Было показано, что у пациентов с поражением PI-RADS 3 клинически значимый РПЖ был выявлен в 20 % случаев. Также авторы предлагают использовать плотность ПСА: если не применять данный показатель в комплексной оценке, то, по мнению

авторов, в 13,6 % случаев есть риск пропустить клинически значимый РПЖ [18].

Балл по шкале Глисона представляет собой сумму 2 чисел: сначала указывают наиболее распространенный компонент опухоли, а затем — второй по частоте встречаемости. Обычно это записывается в виде уравнения, например 3 + 4 = 7. Если преобладающим является 4-й тип (соответственно, 4 + 3 = 7), то, несмотря на то что сумма равна 7, это означает более высокий общий балл по шкале Глисона и более агрессивный тип опухоли [19].

Иммуногистохимическое исследование — еще одно перспективное направление, позволяющее определить, у каких пациентов с опухолью с суммой баллов по шкале Глисона 3 выше риск прогрессирования или перехода к более агрессивной гистологии. Это может быть полезно с клинической точки зрения для пациентов, являющихся потенциальными кандидатами на активное наблюдение [19].

Начиная с конца 1980-х годов биопсия под контролем ультразвукового исследования является «золотым стандартом» диагностики РПЖ. Под ультразвуковым наведением через прямую кишку или трансперинеально в предстательную железу вводят 12 биопсийных игл. При использовании данной методики вероятность выявления РПЖ при первой биопсии составляет примерно 30–40 %. Безусловно, по сравнению с биопсией под контролем пальцевого ректального исследования, биопсия под контролем ультразвукового исследования является более показательным методом, однако имеет ряд очевидных недостатков [4]:

- Биопсия с трансректальным ультразвуковым наведением не позволяет взять образец всей железы и не учитывает переднюю и каудальную части предстательной железы. Соответственно, если существует необходимость ввести биопсийную иглу в передние отделы, процедура становится более рискованной и болезненной. Кроме того, расположение опухоли в передних отделах усложняет не только проведение биопсии, но также и различных фокальных методов лечения РПЖ, например HIFU (High Intensity Focused Ultrasound, фокусированный ультразвук высокой интенсивности) [20].
- Существует риск развития жизнеугрожающего грамотрицательного сепсиса. По данным различных исследований, риск составляет до 3,1 %, особенно с учетом растущей с каждым годом антибиотикорезистентности.
- Биопсия с трансректальным ультразвуковым наведением может давать ложноотрицательные результаты. Так, примерно у 26 % мужчин, у которых РПЖ не был выявлен при проведении биопсии с трансректальным ультразвуковым наведением, он был впоследствии обнаружен при прицельной биопсии [4].

Диффузионно-взвешенные изображения позволяют проводить функциональную оценку исследуемых тканей. В основе данной импульсной последовательности лежит хаотичное движение молекул воды, так называемое броуновское движение, согласно которому диффузионные свойства тканей напрямую связаны с количеством свободной интерстициальной жидкости и степенью проницаемости. Основопологающим является b-фактор — мера силы и продолжительности диффузионных градиентов, которая определяет чувствительность последовательности ДВИ в выявлении зон повышенной МР-диффузии. Так, известно, что опухолевая ткань, как правило, обладает большей клеточностью и, соответственно, меньшей диффузионной способностью, чем нормальная ткань. Для диагностики РПЖ рекомендовано использовать высокие значения b-фактора, которые позволяют «заглушить» фоновые высокие сигналы, например такие как от мочи в мочевом пузыре [21], однако важно помнить, что соотношение сигнал/шум уменьшается по мере увеличения b-фактора [22].

При РПЖ нормальная архитектура железы меняется: интерстициальные пространства замещаются фиброзной стромой и опухолевой тканью с соответствующим ограничением движения молекул воды — МР-диффузии. Соответственно, зона высокой интенсивности сигнала на ДВИ может свидетельствовать о наличии клинически значимого РПЖ. Однако стоит помнить, что предстательная железа — хоть и маленький, но сложный орган: в транзитной зоне преобладает железистая ткань, таким образом, отдельные узлы стромальной гиперплазии могут иметь не только выражено высокий сигнал на ДВИ, но и низкий на картах ИКД подобно опухолевому узлу, тем самым затрудняя однозначную диагностику.

Карты ИКД — это не самостоятельная импульсная последовательность, а математическая модель, отражающая спад сигнала с увеличением b-фактора. Показано, что ИКД в дополнение к анализу ДВИ обеспечивает повышенную точность при выявлении РПЖ [22]. Несмотря на отсутствие в литературе достоверных данных о том, какое высокое значение b-фактора является наиболее точным для использования при расчете ИКД, b-фактор более чем 2000 с/мм² показал значительно меньшую чувствительность из-за артефактов, присущих высокому значению b-фактора [22]. Однако карты ИКД, полученные с высоким значением b-фактора, демонстрируют большую способность в выявлении экстрапростатической экстензии [22].

Помимо дополнительного сравнительного анализа с ДВИ значение ИКД является полезным маркером агрессивности опухоли, предоставляя количественную информацию о ее характеристиках [22]. В исследовании, в котором приняли участие 457 мужчин, было показано, что ИКД значительно ниже в опухолях

с суммой баллов по шкале Глисона $\geq 4 + 3$, чем в опухолях с суммой баллов $\leq 3 + 4$, у афроамериканцев (по сравнению с европеоидами), а также у пациентов в возрасте ≥ 75 лет [23]. Схожие данные были продемонстрированы в другом исследовании, где показатели ИКД позволяют дифференцировать сумму баллов по шкале Глисона $3 + 4$ и $4 + 3$ с высокой специфичностью и умеренной точностью [24]. В ряде других исследований также была показана обратная зависимость между значением ИКД и степенью злокачественности [25–29]. Одним из применяемых показателей является соотношение ИКД. Некоторые авторы полагают, что соотношение ИКД — единственный надежный и воспроизводимый инструмент для количественной оценки ограничения диффузии в очагах РПЖ [30], хотя стоит понимать, что многое зависит от опыта врача-рентгенолога при подсчете соотношения ИКД, а также от необходимости использования стандартизированного подхода к выполнению самого исследования.

Однако важно понимать, что оценка по PI-RADS является субъективной, также имеется прямая зависимость между опытом врача-рентгенолога и финальной оценкой [31]. Несмотря на то что согласованность между врачами-рентгенологами, оценивающими изменения предстательной железы по PI-RADS, выше при применении версии 2.1 по сравнению с версией 2, опыт врача-рентгенолога все еще является важным фактором [32].

Сама идея применять количественную МРТ в оценке РПЖ не нова, однако ее ограниченная воспроизводимость между врачами-рентгенологами не позволяет внедрять такую тактику повсеместно [32]. В исследовании на выборке из 155 человек при применении значений ИКД совместно с оценкой по PI-RADS получена площадь под ROC-кривой (AUC) 0,75 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,81), что было значительно выше, чем при использовании только оценки по PI-RADS v2 (AUC 0,69; 95 % ДИ 0,63–0,75) [34].

В другом исследовании с участием пациентов с опухолями PI-RADS 4 и 5 оценивалась эффективность применения минимального, среднего и максимального значений ИКД. Было отмечено, что минимальное значение ИКД имеет наилучшие характеристики среди всех оцениваемых показателей — AUC 0,801 (95 % ДИ 0,710–0,874) [35]. Интересно, что коллективом авторов была показана обратная корреляция параметров ИКД (среднего ИКД, ИКД_{10th percentile} и соотношение ИКД) с плотностью опухолевых клеток в данном объеме опухоли [36]. Значения среднего ИКД, ИКД_{10th percentile} и соотношения ИКД были ниже в более агрессивных опухолях, чем в менее агрессивных. Это важно, поскольку плотность опухолевых клеток напрямую связана не с баллом по шкале Глисона, а с повышением агрессивности опухоли и нейроэндокринной дифференцировкой [37]. Поскольку средний ИКД в интере-

сующей области усредняет значения ИКД по всем пикселям, были предприняты попытки количественно оценить состав РПЖ с помощью анализа гистограммы ИКД и минимального значения ИКД. В этих исследованиях небольшие очаги опухолей высокого класса могут быть представлены нижними центилями (нижние 10-й и 25-й центили) графиков гистограммы ИКД и более низким минимальным ИКД, хотя абсолютное значение минимального ИКД может быть слишком подвержено артефактам для клинического использования [37]. Универсальное применение количественных карт, а не взвешенных изображений может значительно повысить воспроизводимость диагностики с помощью искусственного интеллекта в последующем [37].

Важно понимать, что на ИКД влияют различные параметры, такие как b-фактор, количество используемых значений b-фактора, а также технические особенности, характерные для конкретного аппарата/производителя. Отечественными авторами было по-

казано, что погрешность оценки ИКД составляет 10 % [38]. К ограничениям данной работы можно отнести отсутствие стандартизации протоколов сканирования и преднастройки МР-томографов ввиду ретроспективного характера исследования, а также небольшое количество наблюдений.

Заключение

Таким образом, применение количественной МРТ в диагностике РПЖ представляется достаточно перспективным методом. Однако ключевым моментом, не позволяющим внедрять такую тактику повсеместно, является ее ограниченная воспроизводимость между врачами-рентгенологами, а также тот факт, что на значения ИКД влияет большое количество параметров. Поэтому стандартизация протокола сканирования с оптимальным выбором b-фактора и минимизация факторов, влияющих на измерение ИКД, таких как время диффузии и время эхосигнала, обеспечат более надежные сравнительные метрики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prostate. World Health Organization. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf>
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Gleason D., Mellinger G. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urology 1974;111(1):58–64. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)59889-4
4. Lomas D., Ahmed H.U. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. Nat Rev Clin Oncol 2020;17(6):372–81. DOI: 10.1038/s41571-020-0332-z
5. Turkbey B., Rosenkrantz A., Haider M. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol 2019;76(3):340–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
6. Абуладзе Л.Р., Говоров А.В., Синицын В.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности фокального лечения рака предстательной железы. Вестник рентгенологии и радиологии 2023;104(1):90–100. DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-1-90-100
Abuladze L.R., Govorov A.V., Sinitsyn V.E. Magnetic resonance imaging evaluation of focal therapy efficacy for prostate cancer. Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2023;104(1):90–100. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-1-90-100
7. Barentsz J., Richenberg J., Clements R. et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012;22(4):746–57. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y
8. Park S., Jung D., Oh Y. et al. Prostate cancer: PI-RADS Version 2 helps preoperatively predict clinically significant cancers. Radiology 2016;280(1):108–16. DOI: 10.1148/radiol.16151133
9. Абуладзе Л.Р., Семенов Д.С., Панина О.Ю., Васильев Ю.А. Оптимизированный протокол бипараметрической магнитно-резонансной томографии для диагностики рака предстательной железы. Digital Diagnostics 2022;(3):166–77. DOI: 10.17816/DD108484
Abuladze L.R., Semenov D.S., Panina O.Yu., Vasiliev Yu.A. Optimized biparametric magnetic resonance imaging protocol for prostate cancer detection. Digital Diagnostics 2022;(3):166–77. (In Russ.). DOI: 10.17816/DD108484
10. Kızılay F., Çelik S., Sözen S. et al. Correlation of Prostate-Imaging Reporting and Data Scoring System scoring on multiparametric prostate magnetic resonance imaging with histopathological factors in radical prostatectomy material in Turkish prostate cancer patients: a multicenter study of the Urooncology Association. Prostate Int 2020;8(1):10–5. DOI: 10.1016/j.pnrl.2020.01.001
11. Pripatnanont W., Opanuraks J., Prasopsanti K. et al. A correlation of PI-RADS score and pathological grading outcome post radical prostatectomy: a retrospective review. Insight Urology 2021;42(2):110–6. DOI: 10.52786/isu.a.32
12. Lipana K., Albano G., Arcinas R. et al. The correlation between PI-RADS score and the detection of prostate cancer using MRI-ultrasound fusion-guided transperineal prostate biopsy: the first Philippine report. PJU [Internet] 2019;29(1):45–53. [cited 2024 Sep. 13]. Available at: <https://pjuonline.com/index.php/pju/article/view/89>
13. Katz A., Liu C., Kosinski K. Histopathologic correlation of PI-RADS V2 lesions on 3T multiparametric prostate MRI. J Clin Oncol 2016;34(2_suppl):10. DOI: 10.1200/jco.2016.34.2_suppl.10
14. Callender T., Emberton M., Morris S. et al. Benefit, harm, and cost-effectiveness associated with magnetic resonance imaging before biopsy in age-based and risk-stratified screening for prostate cancer. JAMA Netw Open 2021;4(3):e2037657. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37657

15. Schoots I.G. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? *Transl Androl Urol* 2018;7(1):70–82. DOI: 10.21037/tau.2017.12.31
16. Schlenker B., Apfelbeck M., Armbruster M. et al. Comparison of PIRADS 3 lesions with histopathological findings after MRI-fusion targeted biopsy of the prostate in a real world-setting. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019;71(2):165–70. DOI: 10.3233/CH-189407
17. Liddell H., Jyoti R., Haxhimolla H.Z. MP-MRI prostate characterised PIRADS 3 lesions are associated with a low risk of clinically significant prostate cancer – a retrospective review of 92 biopsied PIRADS 3 lesions. *Curr Urol* 2015;8(2):96–100. DOI: 10.1159/000365697
18. Drevik J., Dalimov Z., Uzzo R. et al. Utility of PSA density in patients with PI-RADS 3 lesions across a large multi-institutional collaborative. *Urol Oncol* 2022;40(11):490.e1–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.08.003
19. Munjal A., Leslie S.W. Gleason Score. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553178/>
20. Huber P., Afzal N., Arya M. et al. Focal HIFU therapy for anterior compared to posterior prostate cancer lesions. *World J Urol* 2021;39(4):1115–9. DOI: 10.1007/s00345-020-03297-7
21. Применение системы PI-RADS в МР-диагностике предстательной железы: Методические рекомендации / Сост. А.Е. Николаев, И.А. Блохин, А.Н. Шапиев и др. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 31. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2019. 26 с. The use of PI-RADS system in MR diagnostics of the prostate: Methodological recommendations. Contributors: A.E. Nikolaev, I.A. Blokhin, A.N. Shapiev et al. “Best practices in radiological and instrumental diagnostics” series. Issue 31. Moscow: GBUZ “NPKTS DiT DZM”, 2019. 26 p. (In Russ.).
22. Manetta R., Palumbo P., Giannarino C. et al. Correlation between ADC values and Gleason score in evaluation of prostate cancer: multicentre experience and review of the literature. *Gland Surg* 2019;8(S3):S216–22. DOI: 10.21037/gs.2019.05.02
23. Tamada T., Prabhu V., Li J. et al. Assessment of prostate cancer aggressiveness using apparent diffusion coefficient values: impact of patient race and age. *Abdom Radiol* 2017;42(6):1744–51. DOI: 10.1007/s00261-017-1058-y
24. Alessandrino F., Taghipour M., Hassanzadeh E. et al. Predictive role of PI-RADSV2 and ADC parameters in differentiating Gleason pattern 3 + 4 and 4 + 3 prostate cancer. *Abdom Radiol* 2019;44(1):279–85. DOI: 10.1007/s00261-018-1718-6
25. Turkbey B., Shah V., Pang Y. et al. Is Apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011;258(2):488–95. DOI: 10.1148/radiol.10100667
26. Wang X., Wang B., Gao Z. et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer: Correlation between apparent diffusion coefficient values and tumor proliferation. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(6):1360–6. DOI: 10.1002/jmri.21797
27. Tamada T., Sone T., Jo Y. et al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(3):720–6. DOI: 10.1002/jmri.21503
28. Hambrock T., Somford D., Huisman H. et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259(2):453–61. DOI: 10.1148/radiol.11091409
29. Zelhof B., Pickles M., Liney G. et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009;103(7):883–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08130.x
30. Jyoti R., Jain T., Haxhimolla H. et al. Correlation of apparent diffusion coefficient ratio on 3.0 T MRI with prostate cancer Gleason score. *Eur J Radiol Open* 2018;5:58–63. DOI: 10.1016/j.ejro.2018.03.002
31. Girometti R., Giannarini G., Greco F. et al. Interreader agreement of PI-RADS v. 2 in assessing prostate cancer with multiparametric MRI: A study using whole-mount histology as the standard of reference. *J Magn Reson Imaging* 2019;49(2):546–55. DOI: 10.1002/jmri.26220
32. Wei C., Zhang Y., Pan P. et al. Diagnostic accuracy and interobserver agreement of PI-RADS version 2 and version 2.1 for the detection of transition zone prostate cancers. *Am J Roentgenol* 2021;216(5):1247–56. DOI: 10.2214/AJR.20.23883
33. Gupta R., Mehta K., Turkbey B. et al. PI-RADS: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging* 2020;52(1):33–53. DOI: 10.1002/jmri.2689
34. Jordan E., Fiske C., Zagoria R. et al. PI-RADS v2 and ADC values: is there room for improvement? *Abdom Radiol* 2018;43(11):3109–16. DOI: 10.1007/s00261-018-1557-5
35. Polanec S., Helbich T., Bickel H. et al. Quantitative apparent diffusion coefficient derived from diffusion-weighted imaging has the potential to avoid unnecessary MRI-guided biopsies of mpMRI-detected PI-RADS 4 and 5 lesions. *Invest Radiol* 2018;53(12):736–41. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000498
36. Glazer D., Hassanzadeh E., Fedorov A. et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3T for prostate cancer: correlation with tumor cell density and percentage Gleason pattern on whole mount pathology. *Abdom Radiol* 2017;42(3):918–25. DOI: 10.1007/s00261-016-0942-1
37. Fennessy F., Maier S. Quantitative diffusion MRI in prostate cancer: image quality, what we can measure and how it improves clinical assessment. *Eur J Radiol* 2023;167:111066. DOI: 10.1016/j.ejrad.2023.111066
38. Сергунова К.А. Исследование и разработка методов и средств контроля характеристик магнитно-резонансных и рентгеновских компьютерных томографов. Автореф. дис. ... канд. техн. наук. СПб., 2019. 17 с. Sergunova K.A. Study and development of methods and approaches to control characteristics of magnetic resonance and X-ray computed tomographs. Dis. ... candidate of technical sciences. Saint Petersburg, 2019. 17 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Л.Р. Абуладзе Д.С. Семенов: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, анализ данных;
М.Д. Варюхина: статистический анализ данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

L.R. Abuladze, D.S. Semenov: developing the concept and design of the study, article writing, data analysis;
M.D. Varyukhina: statistical analysis of data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Р. Абуладзе / L.R. Abuladze: <https://orcid.org/0000-0001-6745-1672>

Д.С. Семенов / D.S. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4293-2514>

М.Д. Варюхина / M.D. Varyukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8870-7649>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИР «Научное обеспечение стандартизации, безопасности и качества магнитно-резонансной томографии» (ЕГИСУ № 123031500007-6).

Funding. This article was prepared by the team of authors under research project “Scientific assurance of standardization, safety and quality of magnetic resonance imaging” (EGISU No. 123031500007-6).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол № 07/2024 от 30.07.2024.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Scientific and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 07/2024 dated 30.07.2024.

Рецензия на статью «Рак предстательной железы. Перспективы применения количественной магнитно-резонансной томографии»

Review of the article "Prostate cancer. Future of using quantitative magnetic resonance imaging"

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний среди мужского населения. Заболеваемость в России с каждым годом растет. Так, показатель распространенности РПЖ в 2020 г. составил 183,8 случая на 100 тыс. населения, к 2023 г. он увеличился до 213,8 [1].

Ведущее место в диагностике РПЖ занимает мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) с применением системы PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), позволяющей стратифицировать риски развития злокачественных образований предстательной железы [2]. Однако данная система базируется на качественном анализе изображений, без учета количественных показателей, что ведет к субъективности оценки и значимым различиям при присвоении категории по PI-RADS. Разработка количественных критериев МРТ позволит снизить процент расхождений данных между врачами-рентгенологами и повысить диагностическую эффективность метода в выявлении РПЖ. В связи с этим представленное исследование является актуальным.

Авторами проведено пилотное ретроспективное исследование, целью которого являлось определить наличие корреляции между значениями измеряемого коэффициента диффузии и баллом по системе PI-RADS.

Выборка пациентов составила 28 человек. Критериями включения в исследование являлись наличие данных МРТ органов малого таза/предстательной железы с внутривенным контрастированием (мужчины старше 18 лет) в Едином радиологическом информационном сервисе (ЕРИС), морфологической верификации диагноза РПЖ с оценкой по шкале Глисона, данных об уровне простатического специфического антигена. Однако в разделе «Результаты» авторы статьи указывают на то, что из 28 пациентов гистологическое заключение было доступно только у 23 человек, из которых РПЖ выявлен в биоптате у 18. С учетом общей концепции исследования протокол морфологического анализа является основой для сопоставления значений измеряемого коэффициента диффузии и балла

по системе PI-RADS при мультипараметрической МРТ предстательной железы. Таким образом, истинное число пациентов, чьи данные подлежали оценке, составило 23. Для повышения точности полученных результатов следует расширить исследование и увеличить выборку данных.

Краткое описание раздела «Материалы и методы» не содержит подробной информации об этапах анализа данных мультипараметрической МРТ предстательной железы, например о выставлении ROI (region-of-interest) на картах измеряемого коэффициента диффузии в группе пациентов с категорией PI-RADS 2. Также отсутствует информация об оценке таких технических параметров диффузионно-взвешенных изображений, как значения и количество b-факторов, от которых, как указано авторами в разделе «Обсуждение», могут зависеть полученные показатели измеряемого коэффициента диффузии.

Полученные в исследовании результаты говорят о перспективности применения количественной оценки данных МРТ в выявлении РПЖ. Однако научная работа являлась пилотной и выполнена на небольшой выборке пациентов, в связи с чем целесообразно продолжить изучение данного вопроса и расширить исследование – увеличить число пациентов и добавить сравнение количественных значений измеряемого коэффициента диффузии, полученных с использованием различных параметров сканирования и магнитно-резонансных томографов разных вендоров.

А.Б. Гольбиц, к.м.н.

(Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России)

A.B. Golbits, PhD

(N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia)

Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
2. Рубцова Н.А., Мищенко А.В., Данилов В.В. и др. PI-RADS v2.1: движение на пути к ясности (комментарии к обновленной версии). Онкоурология 2020;16(2):15–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-15-28
Rubtsova N.A., Mishchenko A.V., Danilov V.V. et al. PI-RADS v2.1: moving towards clarity (comments on the updated version). Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(2):15–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-15-28

Предикторы выживаемости пациентов с уротелиальным раком верхних мочевых путей после хирургического лечения

А.С. Орлов, В.О. Магер, В.П. Щеглова, Д.А. Коваленко, Д.А. Сорочкин, С.Э. Иванов

ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29

Контакты: Александр Сергеевич Орлов orlovsood@yandex.ru

Введение. Уротелиальный рак верхних мочевых путей (УРВМП) составляет 5–10 % всех локализаций уротелиального рака. Радикальная нефруретерэктомия является основным методом лечения пациентов без отдаленных метастазов.

Цель исследования – изучить выживаемость и оценить влияние пред- и послеоперационных клинических и патоморфологических факторов на риск смерти пациентов с УРВМП после хирургического лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 157 пациентов с УРВМП за 10-летний период. Радикальная нефруретерэктомия выполнена 151 (96,1 %) пациенту. Органосохраняющее лечение проведено 6 (5,9 %) пациентам. Факт курения установлен у 64 (40,8 %) человек. Ожирение было у 40 (36,4 %) из 110 (70,1 %) доступных для анализа пациентов. Оценена общая (ОВ), раковоспецифическая (РСВ), беспрогрессивная (БПВ) и безрецидивная выживаемость. Одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса использован для оценки влияния клинических и патоморфологических факторов на риск смерти пациентов.

Результаты. Пятилетняя ОВ, РСВ и БПВ составила 67,9; 76,5 и 74,2 % соответственно, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 73,4 %. Пятилетняя ОВ в группе с ожирением составила 72,7 % против 56,5 % в группе отсутствия ожирения ($p = 0,042$). У пациентов с ожирением выявлены статистически достоверное преобладание женского пола ($p = 0,001$), достоверно меньшая доля больных с поражением регионарных лимфатических узлов ($p = 0,041$) и достоверно меньшее число курящих ($p = 0,049$). По данным многофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на увеличение риска смерти оказали индекс коморбидности Чарлсона ≥ 5 (отношение риска (ОР) 2,34; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,33–4,11; $p < 0,001$) и поражение регионарных лимфатических узлов (ОР 2,78; 95 % ДИ 1,36–5,70; $p < 0,001$). Появление немышечно-инвазивного рецидива в мочевом пузыре при многофакторном анализе показало снижение риска смерти после хирургического лечения (ОР 0,23; 95 % ДИ 0,08–0,61; $p = 0,003$).

Заключение. Выявлено отрицательное влияние на риск смерти пациентов после хирургического лечения УРВМП таких факторов, как распространенность первичной опухоли и исходный соматический статус пациента. Больные с ожирением имеют более высокие показатели ОВ, РСВ, БПВ, достоверно чаще являются представителями женского пола и курящими пациентами, достоверно реже имеют поражение регионарных лимфатических узлов. Появление немышечно-инвазивного рецидива в мочевом пузыре статистически значимо снижает риск смерти пациентов.

Ключевые слова: уротелиальный рак, верхние мочевые пути, радикальная нефруретерэктомия, ожирение, курение

Для цитирования: Орлов А.С., Магер В.О., Щеглова В.П. и др. Предикторы выживаемости пациентов с уротелиальным раком верхних мочевых путей после хирургического лечения. Онкоурология 2025;21(1):60–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-60-70>

Predictors of survival in patients with upper tract urothelial carcinoma after surgical treatment

A.S. Orlov, V.O. Mager, V.P. Shcheglova, D.A. Kovalenko, D.A. Sorochkin, S.E. Ivanov

Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia

Contacts: Alexander Sergeevich Orlov orlovsood@yandex.ru

Background. Upper tract urothelial carcinoma (UTUC) accounts for only 5–10 % of all urothelial cancer sites. Radical nephroureterectomy is the main treatment method in patients without distant metastases.

Aim. To study survival and assess the impact of pre- and postoperative clinical and pathomorphological factors on the risk of death in patients with UTUC after surgical treatment.

Materials and methods. The results of surgical treatment of 157 patients with UTUC over a ten-year period were analyzed. Radical nephroureterectomy was performed in 151 (96.1 %) patients. Organ-preserving treatment was used in 6 (5.9 %) cases. Smoking was registered in 64 (40.8 %) patients. Obesity was observed in 40 (36.4 %) of 110 (70.1 %) patients available for analysis. Overall (OS), cancer-specific (CSS), progression-free (PFS), and recurrence-free survival rates were estimated. Univariate and multivariate Cox regression analysis was used to assess the impact of clinical and pathomorphological factors on the risk of patient death.

Results. The 5-year OS, CSS, and PFS were 67.9, 76.5, and 74.2 %, respectively. The 5-year recurrence-free survival was 73.4 %. The 5-year OS in the obese group was 72.7 % versus 56.5 % in the non-obese group ($p = 0.042$). In obese patients, there was statistically significant predominance of women ($p = 0.001$), significantly lower proportion of patients with regional lymph node involvement ($p = 0.041$), and a significantly lower number of smoking patients ($p = 0.049$). According to multivariate regression analysis, the risk of death was significantly increased in patients with Charlson comorbidity index above 5 (hazard ratio (HR) 2.34; 95 % confidence interval (CI) 1.33–4.11; $p < 0.001$) and regional lymph node involvement (HR 2.78; 95 % CI 1.36–5.70; $p < 0.001$). Multivariate analysis showed that development of non-muscle invasive recurrence in the bladder decreased the risk of death after surgical treatment (HR 0.23; 95 % CI 0.08–0.61; $p = 0.003$).

Conclusion. Such factors as advancement of the primary tumor and initial somatic status of the patient have negative impact on the risk of patient death after surgical treatment of UTUC. Patients with obesity have better OS, CSS, PFS, are significantly more often female, significantly rarer have regional lymph node involvement and smoke. Development of non-muscle invasive recurrence in the bladder significantly reduces the risk of patient death.

Keywords: urothelial cancer, upper urinary tract, radical nephroureterectomy, obesity, smoking

For citation: Orlov A.S., Mager V.O., Shcheglova V.P. et al. Predictors of survival in patients with upper tract urothelial carcinoma after surgical treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):60–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-60-70>

Введение

Уротелиальный рак верхних мочевых путей (УРВМП) является достаточно редким онкологическим заболеванием и составляет 5–10 % всех локализаций уротелиального процесса. Радикальная нефруретерэктомия (РНУЭ) является основным методом лечения УРВМП без наличия отдаленного метастазирования. Результаты лечения пациентов после РНУЭ зависят от множества клинических и биологических факторов, таких как исходная распространенность опухоли, агрессивность процесса, и ряда других особенностей, которые могут определять выживаемость пациентов [1].

Существуют исследования, в которых на большой группе пациентов изучалось влияние на выживаемость таких факторов, как степень инвазии, степень злокачественности опухоли, локализация первичного процесса в зависимости от отдела поражения верхних мочевых путей, наличия или отсутствия одномоментного поражения нижних мочевых путей, лимфатических узлов [2, 3]. Также есть работы, посвященные влиянию ожирения и курения на исходы хирургического лечения УРВМП [4, 5].

Разработаны предиктивные номограммы выживаемости пациентов в зависимости от пред- и послеоперационных клинических и морфологических факторов [6]. Данные модели с помощью предиктивной шкалы позволяют оценить прогноз для пациента, вероятность прогрессии и летального исхода после хирургического лечения. Изучалась также взаимосвязь локализации первичного процесса и выживаемости пациентов после РНУЭ [7].

В нашем ретроспективном исследовании мы изучили предикторы выживаемости пациентов с УРВМП после хирургического лечения, выполненного за 10-летний период на базе Свердловского областного онкологического диспансера.

Цель исследования — изучить выживаемость пациентов и оценить влияние пред- и послеоперационных клинических и патоморфологических факторов на риск смерти пациентов с УРВМП после хирургического лечения.

Материалы и методы

Были изучены результаты хирургического лечения УРВМП у 157 пациентов, выполненного на базе Свердловского областного онкологического диспансера в период с 2011 по 2021 г. Данные получены в результате обработки электронных историй болезни и амбулаторных карт клинической информационной системы «МедОфис» (СИАМС-СЕРВИС, Россия). Сведения о выживаемости пациентов взяты из системы мониторинга онкологических пациентов «Онкор» (Бизнес-Компьютер, Россия).

В анализ включены пациенты в возрасте от 19 до 83 лет, которые были подвергнуты РНУЭ или органосохраняющему хирургическому лечению. Для оценки соматического статуса использовали индекс коморбидности Чарлсона [8]. Стадирование опухолей лоханки и мочеточника осуществляли в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра [9]. Патоморфологическую оценку степени злокачественности опухоли проводили согласно трехуровневой классификации Всемирной организации здравоохранения [10].

Факт курения устанавливали в случае употребления табака на момент госпитализации для хирургического лечения. Пациенты, которые не курили ранее или как минимум в течение 5 лет до начала лечения, расценивались как некурящие.

Наличие ожирения расценивалось как превышение индекса массы тела (ИМТ) >30 кг/м². У 110 (70,1 %) из 157 пациентов имелась информация об ИМТ.

Одиночное поражение опухолью верхних мочевых путей расценивалось как наличие опухоли только лоханки, включая возможное ее тотальное поражение или изолированную опухоль 1 из 3 отделов

мочеточника. Мультифокальное поражение включало наличие опухоли более чем в 1/3 длины мочеточника или одномоментное поражение лоханки и мочеточника.

Первично-множественный рак (ПМР) расценивался как одномоментное наличие УРВМП и гистологически подтвержденного рака другой локализации в анамнезе. Сопутствующий рак мочевого пузыря в данном исследовании рассматривался отдельно от других локализаций ПМР. Распределение по стадиям, характеру морфологии опухоли и другие характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов с уротелиальным раком верхних мочевых путей ($n = 157$)
Table 1. Characteristics of patients with upper tract urothelial carcinoma ($n = 157$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Возраст, медиана (Q1–Q3), лет Age, median (Q1–Q3), years	65 (57,0–70,0)	
Пол: Gender:		
мужской male	97	62,8
женский female	60	38,2
Сторона поражения: Tumor side:		
правая right	79	50,3
левая left	78	49,7
Индекс коморбидности Чарлсона, медиана (Q1–Q3) Charlson comorbidity index, median (Q1–Q3)	5 (4–6)	
Курение: Smoking:		
курит smoker	64	40,8
не курит non-smoker	93	59,2
Группа пациентов с наличием информации об ИМТ: Group of patients with available information on BMI:	110	70,0
ожирение (ИМТ >30 кг/м ²) obesity (BMI >30 kg/m ²)	40	36,3
отсутствие ожирения (ИМТ <30 кг/м ²) no obesity (BMI <30 kg/m ²)	70	63,6
Ожирение, степень: Obesity, degree:		
I (ИМТ 30–35 кг/м ²) I (BMI 30–35 kg/m ²)	35	31,8
II (ИМТ 35–40 кг/м ²) II (BMI 35–40 kg/m ²)	4	3,6
III (ИМТ >40 кг/м ²) III (BMI >40 kg/m ²)	1	0,9
ИМТ, среднее значение (стандартное отклонение), кг/м ² BMI, mean (standard deviation), kg/m ²	27,4 (4,69)	
Локализация первичной опухоли: Location of the primary tumor:		
рак лоханки pelvic cancer	78	49,7
рак мочеточника ureteral cancer	63	40,1
одномоментное поражение лоханки и мочеточника simultaneous cancer of the pelvis and ureter	16	10,2

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n	%
Характер поражения опухолью верхних мочевых путей: Nature of the tumor lesion of the upper urinary tract:		
одиночное поражение single lesion	127	80,9
множественное поражение multiple lesions	30	19,1
Сопутствующий рак мочевого пузыря Concomitant bladder cancer	29	18,5
Категория pT: Category pT:		
pTa	3	1,9
pT1	49	31,2
pT2	44	28,0
pT3	56	35,7
pT4	5	3,2
Категория pN: Category pN:		
pN1	5	3,1
pN2	19	12,1
Категория cM: Category cM:		
cM0	147	93,6
cM1	10	6,4
Степень злокачественности опухоли: Tumor grade:		
G ₁	30	19,1
G ₂	77	49,0
G ₃	50	31,8
Первично-множественный рак Multiple primary cancer	32	20,4
Локализация первично-множественного рака: Location of multiple primary cancer:		
рак толстой кишки colon cancer	11	7,0
рак предстательной железы prostate cancer	8	5,1
рак легкого lung cancer	4	2,5
рак эндометрия endometrial cancer	3	1,9
рак почки kidney cancer	1	0,6
рак молочной железы breast cancer	1	0,6
рак поджелудочной железы pancreas cancer	1	0,6
меланома сетчатки retinal melanoma	1	0,6
меланома кожи skin melanoma	1	0,6
рак плевры pleural cancer	1	0,6

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.
Note. BMI — body mass index.

Таблица 2. Виды и характеристики лечения пациентов с уротелиальным раком верхних мочевых путей (n = 157)
Table 2. Types and characteristics of treatment regimens in patients with upper tract urothelial carcinoma (n = 157)

Лечение Treatment	n	%
Первичное хирургическое лечение: Primary surgical treatment:		
радикальная нефруретерэктомия открытым доступом open radical nephroureterectomy	130	82,8
радикальная нефруретерэктомия лапароскопическим доступом laparoscopic radical nephroureterectomy	21	13,4
резекция мочеточника ureter resection	6	3,8
Регионарная лимфаденэктомия Regional lymph node dissection	35	22,3
Адьювантная дистанционная лучевая терапия Adjuvant external beam radiotherapy	11	7,0
Неоадьювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy	4	2,5
Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	20	12,7
Химиотерапия при лечении отдаленных метастазов Chemotherapy for the treatment of distant metastases	15	9,6
Иммунотерапия Immunotherapy	2	1,3
Хирургическое лечение при появлении рецидива в мочевом пузыре: Surgical treatment for recurrence in the bladder:		
трансуретральная резекция мочевого пузыря transurethral resection of the bladder	27	17,2
радикальная цистэктомия radical cystectomy	8	5,1

Основным методом хирургического лечения являлась РНУЭ, она выполнялась как открытым, так и лапароскопическим доступом. Органосохраняющее лечение было представлено в виде резекции мочеточника. Регионарная лимфаденэктомия выполнялась у пациентов при наличии риска поражения лимфатических узлов. При рецидиве в мочевом пузыре использовалась как трансуретральная резекция мочевого пузыря, так и радикальная цистэктомия (табл. 2).

Оценена общая (ОВ), раковоспецифическая (РСВ), беспрогрессивная (БПВ), безрецидивная (БРВ) выживаемость пациентов в зависимости от распространенности процесса, дифференцировки первичной опухоли, характера поражения верхних мочевых путей. БРВ рассчитывалась как отсутствие рецидива уротелиальной карциномы в мочевом пузыре или локорегионарного рецидива. Проанализирована зависимость выживаемости пациентов от локализации, степени инвазии опухоли, наличия поражения регионарных лимфатических узлов, ПМР, курения и ожирения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 23. Проверку на нормальность распределения осуществляли

с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Непрерывные параметрические переменные представляли как среднее значение с определением стандартного отклонения, а непрерывные непараметрические переменные — как медиану с определением 1-го и 3-го квартилей (Q1—Q3). Для сравнения непрерывных переменных в зависимости от нормальности распределения использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна—Уитни, а категориальных переменных — χ^2 -критерий Пирсона. Оценка выживаемости пациентов проводилась методом Каплана—Майера с использованием *log-rank*-теста для определения различий. Для оценки пропорциональных рисков летального исхода, а также влияния независимых переменных на его возникновение использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Результаты оценивали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты

Медиана времени наблюдения составила 48 (28,5—82,0) мес. Пятилетняя ОВ, РСВ и БПВ составила 67,9; 76,5 и 74,2 % соответственно, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 73,4 %. Пятилетняя ОВ пациентов

Таблица 3. Сравнение клинических и патоморфологических характеристик пациентов с наличием и отсутствием ожирения ($n = 110$)

Table 3. Comparison of clinical and pathological characteristics of patients with and without obesity ($n = 110$)

Характеристика Characteristic	Все пациенты All patients	Наличие ожирения Obesity	Отсутствие ожирения No obesity	p
Возраст, медиана (Q1–Q3), лет Age, median (Q1–Q3), years	64,0 (58,7–69,2)	65,0 (60,0–69,0)	63,0 (56,7–70,0)	0,201*
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	69 (62,7) 41 (37,3)	17 (42,5) 23 (57,5)	52 (74,3) 18 (25,7)	0,001**
Курение, n (%): Smoking, n (%): курит smoker не курит non-smoker	46 (41,8) 64 (58,2)	12 (30,0) 28 (70,0)	34 (48,6) 36 (54,1)	0,049**
Сторона поражения, n (%): Tumor side, n (%): правая right левая left	57 (51,8) 53 (48,2)	23 (57,5) 17 (42,5)	34 (48,6) 36 (51,4)	0,367**
Индекс коморбидности Чарлсона ≥ 5 , n (%): Charlson comorbidity index ≥ 5 , n (%): наличие presence отсутствие absence	51 (46,4) 59 (53,6)	22 (55,0) 18 (45,0)	29 (41,4) 41 (58,6)	0,170**
Первично-множественный рак, n (%): Multiple primary cancer, n (%): наличие presence отсутствие absence	26 (23,6) 84 (76,4)	12 (30,0) 28 (70,0)	14 (20,0) 56 (80,0)	0,235**
Мышечно-инвазивная опухоль, n (%): Muscle invasive tumor, n (%): наличие presence отсутствие absence	83 (75,5) 27 (24,5)	30 (75,0) 10 (25,0)	53 (75,7) 17 (24,3)	0,933**
Местно-распространенная опухоль, n (%): Locally advanced tumor, n (%): наличие presence отсутствие absence	49 (44,5) 61 (55,4)	16 (40,0) 24 (60,0)	33 (47,1) 37 (52,9)	0,468**
Степень злокачественности опухоли 3, n (%): Tumor grade 3, n (%): наличие presence отсутствие absence	42 (38,2) 68 (61,8)	13 (32,5) 27 (67,5)	29 (41,4) 41 (58,6)	0,354**
Поражение регионарных лимфатических узлов, n (%): Regional lymph node involvement, n (%): наличие presence отсутствие absence	18 (16,4) 92 (83,6)	3 (7,2) 37 (92,5)	15 (21,4) 55 (78,6)	0,041**

Характеристика Characteristic	Все пациенты All patients	Наличие ожирения Obesity	Отсутствие ожирения No obesity	<i>p</i>
Мультифокальное поражение опухолью верхних мочевых путей, <i>n</i> (%): Multifocal lesions of the upper urinary tract, <i>n</i> (%):				
наличие presence	20 (18,2)	8 (20,0)	12 (17,1)	0,709**
отсутствие absence	90 (81,8)	32 (80,0)	58 (82,9)	
Мышечно-инвазивный рецидив в мочевом пузыре, <i>n</i> (%): Muscle invasive bladder recurrence, <i>n</i> (%):				
наличие presence	3 (2,7)	2 (5,0)	1 (1,4)	0,269**
отсутствие absence	107 (93,3)	38 (95,0)	69 (98,8)	
Немышечно-инвазивный рецидив в мочевом пузыре, <i>n</i> (%): Non-muscle invasive bladder recurrence, <i>n</i> (%):				
наличие presence	19 (17,3)	7 (17,5)	12 (17,1)	0,962**
отсутствие absence	91 (82,7)	33 (82,5)	58 (82,9)	

**U*-критерий Манна–Уитни.

** χ^2 -критерий Пирсона.

* *Mann–Whitney U test.*

** *Pearson χ^2 .*

с наличием мышечной инвазии составила 65,4 % против 82,4 % в группе ее отсутствия ($p = 0,042$). Также значительные различия в показателях ОВ выявлены между группой пациентов с категорией pN+ (40,0 %) и группой пациентов с отсутствием поражения лимфатических узлов (5-летняя ОВ – 76,1 %) ($p < 0,001$). Отсутствовала разница в 5-летней РСВ в зависимости от локализации первичной опухоли. Так, в группе пациентов с опухолью лоханки 5-летняя РСВ составила 75,8 % против 76,3 % в группе пациентов с опухолью мочеточника ($p = 0,953$).

Факт курения не показал статистически значимых различий в выживаемости. В группе курения 5-летняя ОВ составила 69,2 % против 65,2 % в группе некурящих пациентов ($p = 0,591$); 5-летняя РСВ – 75,0 и 77,7 % ($p = 0,673$); БПВ – 72,5 и 73,3 % ($p = 0,692$); БРВ – 66,1 и 69,8 % ($p = 0,534$) соответственно.

Различий в показателях выживаемости также не получено среди пациентов с наличием или отсутствием ПМР. В группе с наличием ПМР 5-летняя ОВ составила 57,3 % против 64,2 % в группе его отсутствия ($p = 0,412$); 5-летняя РСВ – 70,5 и 76,7 % ($p = 0,524$); 5-летняя БПВ – 69,8 и 74,2 % ($p = 0,945$); 5-летняя БРВ – 71,3 и 72,9 % ($p = 0,464$) соответственно.

Существенные различия в показателях выживаемости пациентов получены в группе больных с ожирением, причем в лучшую сторону. В группе с ожирением 5-летняя ОВ составила 72,7 % против 56,5 % в группе его отсутствия ($p = 0,042$); 5-летняя РСВ – 83,3 и 71,0 % ($p = 0,021$); 5-летняя БПВ – 89,0 и 65,6 % ($p = 0,033$) соответственно; 5-летняя БРВ в группе ожирения не отличалась от таковой в группе с отсутствием ожирения – 76,3 % против 74,6 % ($p = 0,712$). При сравнении клинических и патоморфологических характеристик выявлены статистически значимые различия у пациентов с наличием ожирения в виде преобладания женского пола, отсутствия факта курения и значительно меньшей доли пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов (табл. 3).

Однофакторный регрессионный анализ показал статистически значимое отрицательное влияние на увеличение риска смерти таких параметров, как индекс коморбидности Чарлсона ≥ 5 , мышечно-инвазивный характер процесса, опухоль G₃ и поражение регионарных лимфатических узлов. Многофакторный регрессионный анализ показал статистически значимое отрицательное влияние на риск смерти значения индекса коморбидности Чарлсона ≥ 5 и поражения регионарных лимфатических

Таблица 4. Одно- и многофакторный регрессионные анализы риска смерти после хирургического лечения

Table 4. Univariate and multivariate regression analysis of the risk of death after surgical treatment

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	Отношение риска Hazard ratio	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>	Отношение риска Hazard ratio	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Возраст Age	1,02	0,99–1,05	0,105	—	—	—
Пол (женский/мужской) Gender (female/male)	0,91	0,54–1,55	0,742	—	—	—
Курение (наличие/отсутствие) Smoking (presence/absence)	1,15	0,68–1,95	0,595	—	—	—
Индекс коморбидности Чарлсона (≥5/<5) Charlson comorbidity index (≥5/<5)	2,15	1,24–3,72	<0,001	2,34	1,33–4,11	<0,001
Мышечно-инвазивная опухоль (наличие/отсутствие) Muscle-invasive tumor (presence/absence)	1,82	1,01–3,27	0,043	—	—	—
Местно-распространенная опухоль (наличие/отсутствие) Locally advanced tumor (presence/absence)	1,58	0,94–2,65	0,083			
Степень злокачественности опухоли: Tumor grade:						
G ₁	0,38	0,15–0,96	0,043	—	—	—
G ₂	0,67	0,39–1,13	0,134	—	—	—
G ₃	2,37	1,38–4,07	<0,001	—	—	—
Поражение регионарных лимфатических узлов (pN+/c(p)N–) Regional lymph node involvement (pN+/c(p)N–)	3,42	1,86–6,27	<0,001	2,78	1,36–5,70	<0,001
Первично-множественный рак (наличие/отсутствие) Primary multiple cancer (presence/absence)	1,28	0,70–2,35	0,414	—	—	—
Мультифокальное поражение верхних мочевых путей (наличие/отсутствие) Multifocal lesions of the upper urinary tract (presence/absence)	1,26	0,71–2,55	0,483	—	—	—
Мышечно-инвазивный рецидив в мочевом пузыре (наличие/отсутствие) Muscle invasive bladder recurrence (presence/absence)	1,60	0,50–5,16	0,421	—	—	—
Немышечно-инвазивный рецидив в мочевом пузыре (наличие/отсутствие) Non-muscle invasive bladder recurrence (presence/absence)	0,22	0,09–0,57	0,002	0,23	0,08–0,61	0,003

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

узлов. На снижение риска смерти значимо влияли при однофакторном регрессионном анализе наличие опухоли G₁ и появление неммышечно-инвазивного рецидива (НМИР) в мочевом пузыре. Последний фактор также значимо снижал риск смерти при многофакторном регрессионном анализе (табл. 4).

Обсуждение

Полученные нами данные выживаемости пациентов после хирургического лечения УРВМП в основном соответствуют общемировым и зависят от вполне естественных неблагоприятных факторов прогноза, таких как степень злокачественности опухоли, метастазы

в регионарных лимфатических узлах, глубина инвазии первичного процесса и др. На риск смерти также значительно влияет индекс коморбидности Чарлсона, который прогнозирует 10-летнюю выживаемость пациентов в зависимости от возраста и тяжести сопутствующей патологии [8]. Так, при индексе коморбидности 5 и выше риск смерти пациента увеличивается более чем в 2 раза. Поражение регионарных лимфатических узлов является фактором отрицательного прогноза, который по данным многофакторного регрессионного анализа показал почти 3-кратное увеличение риска смерти пациента.

В данном исследовании употребление табака не оказывало влияния на выживаемость пациентов, вероятность возникновения прогрессии и рецидива заболевания. В большинстве исследований указано на отрицательное влияние курения на показатели всех видов выживаемости больных УРВМП [11–14]. В ряде работ показано отрицательное влияние курения на БРВ без влияния на ОВ, БПВ и РСВ [15, 16], при этом в нашем анализе такой тенденции не получено.

У больных с наличием ПМР не получено статистически значимых различий в показателях выживаемости. Однако обращает на себя внимание, что 20,4 % пациентов имеют в анамнезе рак другой локализации, при этом рак толстой кишки имел место у 34,3 % пациентов от всех зарегистрированных больных ПМР и в 7 % случаев от всей когорты пациентов с УРВМП. Также было выявлено, что 9,3 % пациентов с ПМР имеются рак эндометрия. Данный факт может говорить о том, что часть пациентов, особенно молодого возраста, могут иметь недиагностированный синдром Линча.

У пациентов с ожирением в данной работе отмечены лучшие результаты в отношении ОВ, РСВ и ВБП. Во многих исследованиях, посвященных влиянию ожирения на выживаемость пациентов с УРВМП, показаны различные результаты, которые разнятся в зависимости от того этнического состава, где проводился сбор данных. В большинстве европейских исследований выявлено отрицательное влияние ожирения на ОВ и РСВ [4, 17]. Многие азиатские работы говорят об обратном, при этом верхние границы нормального ИМТ в странах этого региона ниже, чем в европейских. В некоторых исследованиях показаны разнонаправленные данные о влиянии ожирения на риск рецидива и выживаемость пациентов [18, 19]. Н. Yeh и соавт. срав-

нили показатели выживаемости после РНУЭ 648 жителей Тайваня и 213 американцев европейского происхождения. Авторы отметили, что азиатская группа пациентов с повышенной массой тела и ожирением имела достоверно лучшие показатели ОВ и РСВ [20]. Причина данных различий в настоящее время остается неясной, как и механизмы влияния ожирения на выживаемость пациентов с УРВМП. В нашей когорте 87 % пациентов имели ИМТ, соответствующий I степени ожирения, что коррелирует с данными многих азиатских работ, показывающих преимущество в выживаемости у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

У пациентов с опухолью G₁ по данным однофакторного регрессионного анализа отмечено снижение риска смерти от УРВМП. Очевидно, что менее агрессивная опухоль имеет меньший инвазивный и метастатический потенциал, а следовательно, меньший риск летального исхода от УРВМП. По данным одно- и многофакторного регрессионных анализов наличие НМИР в мочевом пузыре показало снижение риска смерти пациентов с УРВМП. Данный факт связан с тем, что НМИР встречается чаще при менее агрессивных опухолях и менее продвинутых стадиях, что может быть косвенным предиктором высокой выживаемости пациентов. Эта зависимость подробно нами проанализирована в работе, посвященной влиянию НМИР на выживаемость пациентов после РНУЭ [21].

К недостатку данной работы можно отнести ретроспективный и одноцентровой характер исследования, выполненного на относительно небольшой выборке пациентов. Обнаруженные зависимости требуют дальнейшего изучения на большей когорте пациентов.

Заключение

В настоящем исследовании выявлено отрицательное влияние на риск смерти пациентов после хирургического лечения УРВМП таких факторов, как распространенность и агрессивность первичной опухоли, а также исходный соматический статус пациента. Больные с ожирением имеют более хорошие показатели ОВ, РСВ, БПВ, достоверно чаще являются представителями женского пола и курящими пациентами, достоверно реже имеют поражение регионарных лимфатических узлов. Появление НМИР в мочевом пузыре статистически значимо снижает риск смерти пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Miller K., Fuchs H. et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. Joshi S., Quast L., Chang S. et al. Effects of tumor size and location on survival in upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy. *Indian J Urol* 2018;34(1):68–73. DOI: 10.4103/iju.IJU_216_17
3. Dominguez-Escrig J.L., Peyronnet B., Seisen T. et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European association of urology guidelines panel on non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2019;5(2):224–41. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.015
4. Ehdia B., Chromiecki T., Lee R. et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;186(1):66–72. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.031
5. Rink M., Xylinas E., Margulis V. et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2013;63(6):1082–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.029
6. Shigeta K., Kikuchi E., Abe T. et al. A novel risk-based approach simulating oncological surveillance after radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Oncol* 2020;3(6):756–63. DOI: 10.1016/j.euo.2019.06.021
7. Lwin A., Hsu C., Chipollini J. et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter: does location make a difference? *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(1):45–9.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.023
8. Brusselaers N., Lagergren J. The Charlson comorbidity index in registry-based research. *Methods Inf Med* 2017;56(5):401–6. DOI: 10.3414/ME17-01-0051
9. Brierley J., Gospodarowicz M., Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edition. Wiley-Blackwell, December 2016.
10. Soukup V., Capoun O., Cohen D. et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: a European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel systematic review. *Eur Urol* 2017;72(5):801–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.04.015
11. Simsir A., Sarsik B., Cureklibatir I. et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011;43(4):1039–45. DOI: 10.1007/s11255-011-9915-z
12. Rink M., Xylinas M., Trinh Q. et al. Gender-specific effect of smoking on upper tract urothelial carcinoma outcomes. *BJU Int* 2013;112(5):623–37. DOI: 10.1111/bju.12014
13. Osch F., Jochems S., Schooten F. et al. Significant role of lifetime cigarette smoking in worsening bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma prognosis: a meta-analysis. *J Urol* 2016; 195(4 Pt 1):872–9. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.139
14. Miyazaki J., Nishiyama H., Fujimoto H. et al. Impact of smoking on the age at diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: subanalysis of the Japanese urological association multi-institutional national database. *Int J Urol* 2015;22(11):1023–7. DOI: 10.1111/iju.12886
15. Xylinas E., Kluth L., Rieken M. et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2014;114(1):56–61. DOI: 10.1111/bju.12400
16. Hagiwara M., Kikuchi E., Tanaka N. et al. Impact of smoking status on bladder tumor recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2013;189(6):2062–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.01.024
17. Dabi Y., Mrini M., Duquesnes I. et al. Impact of body mass index on the oncological outcomes of patients treated with radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2018;36(1):65–71. DOI: 10.1007/s00345-017-2095-4
18. Kim H., Jeong C., Kwak C. et al. Can body mass index predict survival outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Int Urol Nephrol* 2015;47(8):1311–20. DOI: 10.1007/s11255-015-1039-4
19. Liu J., Li Y., Liu Z. et al. Influence of body mass index on oncological outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Int J Urol* 2014;21(2):136–42. DOI: 10.1111/iju.12208
20. Yeh H., Li C., Chien T. et al. Interethnic differences in the impact of body mass index on upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2021;39(2):491–500. DOI: 10.1007/s00345-020-03204-0
21. Орлов А.С., Магер В.О., Щеглова В.П. и др. Влияние немышечно-инвазивного рецидива уротелиального рака верхних мочевых путей на выживаемость пациентов после радикальной нефруретерэктомии. *Уральский медицинский журнал* 2024;23(4):104–15. DOI: 10.52420/umj.23.4.104
Orlov A.S., Mager V.O., Shcheglova V.P. et al. The impact of non-muscle-invasive recurrence of upper tract urothelial carcinoma on the survival of patients after radical nephroureterectomy. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2024;23(4):104–15. (In Russ.). DOI: 10.52420/umj.23.4.104

Вклад авторов

А.С. Орлов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.О. Магер: разработка дизайна исследования, обзор публикаций, статистический анализ полученных данных;
В.П. Щеглова, С.Э. Иванов: получение данных для анализа, обзор публикаций;
Д.А. Коваленко: написание текста статьи, обзор публикаций;
Д.А. Сорочкин: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Orlov: development of study design, obtaining data for analysis, review of publications, statistical analysis of the data, article writing;
V.O. Mager: development of study design, review of publications, statistical analysis of the data;
V.P. Shcheglova, S.E. Ivanov: obtaining data for analysis, review of publications;
D.A. Kovalenko: article writing, reviewing publications;
D.A. Sorochkin: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Орлов / A.S. Orlov: <https://orcid.org/0009-0002-2359-8351>
В.О. Матер / V.O. Mager: <https://orcid.org/0000-0002-6813-4457>
В.П. Щеглова / V.P. Shcheglova: <https://orcid.org/0009-0004-9957-0050>
Д.А. Коваленко / D.A. Kovalenko: <https://orcid.org/0009-0005-5960-9958>
Д.А. Сорочкин / D.A. Sorochkin: <https://orcid.org/0009-0001-2472-4914>
С.Э. Иванов / S.E. Ivanov: <https://orcid.org/0009-0004-5789-4532>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary.

Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (C67). Распространенность, качество учета, годовичная летальность. Часть I

В.М. Мерабишвили, М.В. Беркут, А.К. Носов, С.С. Багненко

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП; C67) остается серьезной проблемой современной медицины, для которой не разработана система активного выявления. По уровню распространенности среди мужского населения РМП близок к таким формам злокачественных новообразований, как рак почки и системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани, а среди женского – к новообразованиям полости рта и головного мозга. Близко к нему по уровню 5-летней кумулятивной, наблюдаемой и относительной выживаемости находятся злокачественные новообразования околоушной слюнной железы (C07) и лейкозы (C91–96). РМП имеет большую склонность к рецидивированию и прогрессированию.

Цель исследования – впервые на популяционном уровне изучить современную тенденцию динамики заболеваемости, смертности, достоверности учета больных РМП в России, а также оценить специфику годовичной летальности больных РМП на основе базы данных популяционного ракового регистра (ПРР) Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ).

Материалы и методы. Использованы материалы Международного агентства по исследованию рака, справочников МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для детальной характеристики аналитических показателей использована база данных ПРР СЗФО РФ. Для расчета годовичной летальности РМП из базы данных ПРР отобрано 27 431 наблюдение.

Результаты и заключение. Исследование позволило установить специфику распределения заболеваемости РМП населения в мире, России и СЗФО РФ, выявить возрастные особенности учтенных случаев РМП. Продемонстрирована динамика показателей заболеваемости РМП и смертности от него населения России и СЗФО РФ. Отмечено отрицательное воздействие пандемии COVID-19. Выявлена положительная динамика смертности и качества учета больных РМП. На основе базы данных ПРР СЗФО РФ выявлены особенности годовичной летальности больных РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, заболеваемость, смертность, достоверность учета, годовичная летальность, Россия, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации, Санкт-Петербург, база данных, популяционный раковый регистр Северо-Западного федерального округа Российской Федерации

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Беркут М.В., Носов А.К., Багненко С.С. Состояние онкологической помощи в России: рак мочевого пузыря (C67). Распространенность, качество учета, годовичная летальность. Часть I. Онкоурология 2025;21(1):71–83.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-71-83>

State of oncological care in Russia: bladder cancer (C67). Incidence, quality of patient follow-up, annual mortality. Part I

V.M. Merabishvili, M.V. Berkut, A.K. Nosov, S.S. Bagненко

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

Background. Bladder cancer (C67) remains a serious problem of modern medicine without an established system of active detection. Among male population, bladder cancer is close to such malignant neoplasms as kidney cancer and systemic neoplasms of the lymphatic and hematopoietic tissues, while among female population to oral and brain

neoplasms. In terms of 5-year cumulative, observed and relative survival bladder cancer is similar to malignant tumors of the parotid gland (C07) and leukemias (C91–96). Bladder cancer has a higher tendency to recurrence and progression.

Aim. To study for the first time on population level current dynamics of morbidity, mortality, accuracy of registering of patients with bladder cancer in Russia and to evaluate specifics of annual mortality of the patients based on the Population Cancer Registry (PCR) database of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF).

Materials and methods. Materials of the International Agency for the Research on Cancer, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute and N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology reference books were used. Detailed characteristics of the analytical values were established based on the NWFD RF PCR database. For calculation of annual bladder cancer mortality, 27,431 observations were selected from the PCR database.

Results and conclusion. The study allowed to determine the specifics of bladder cancer morbidity in the world, Russia, and NWFD RF, establish age characteristics of the registered bladder cancer cases. Dynamics of bladder cancer morbidity and mortality in Russia and NWFD RF were demonstrated. The negative effect of COVID-19 pandemic was observed. Positive dynamics in mortality and quality of follow-up for patients with bladder cancer were shown. Based in the PCR NWFD RF database, specifics of annual mortality of patients with bladder cancer were determined.

Keywords: bladder cancer, morbidity, mortality, accuracy of follow-up, annual mortality, Russia, Northwestern Federal District of the Russian Federation, Saint Petersburg, database, Population Cancer Registry database of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

For citation: Merabishvili V.M., Berkut M.V., Nosov A.K., Bagnenko S.S. State of oncological care in Russia: bladder cancer (C67). Incidence, quality of patient follow-up, annual mortality. Part I. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):71–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-71-83>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящей системы и представляет одну из важнейших проблем современной онкоурологии из-за неуклонного роста числа новых случаев [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируется более 400 тыс. первичных случаев РМП, и более 200 тыс. пациентов погибают от этого заболевания [1]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра РМП относится к рубрике C67 с подрубриками C67.0–9, в соответствии с которыми выполнен данный эпидемиологический анализ.

Один из ключевых факторов, влияющих на эпидемиологию РМП, — отсутствие разработанной системы активного выявления. Это особенно важно, учитывая то, что у 85 % пациентов с впервые диагностированным РМП наблюдается безболезненная макрогематурия, а микрогематурия выявляется практически у всех больных [3, 4]. Еще одним важным аспектом является полиэтиологичность РМП. Уротелиальные клетки, выстилающие мочевой пузырь и мочевыводящие пути, через мочу подвергаются постоянному воздействию химических веществ из окружающей среды, способных вызывать мутации. Большинство случаев РМП связано с воздействием экологических и производственных токсинов, среди которых наиболее значимую роль играет табачный дым [5, 6]. У курящих пациентов риск развития РМП уступает только риску рака легкого [1, 5, 6]. Более высокая подверженность мужчин воздействию сига-

ретного дыма и профессиональных вредных факторов может объяснить четырехкратную разницу в заболеваемости РМП между мужчинами и женщинами [1, 2, 5]. Поэтому углубленное понимание эпидемиологии и факторов риска, связанных с РМП, является ключевым для его профилактики и снижения глобального бремени этого заболевания.

Так, наиболее объективную характеристику в отношении заболеваемости и распространенности РМП в мире можно получить из серии монографий «Рак на пяти континентах», публикуемых 1 раз в 5 лет Международным агентством по исследованию рака (МАИР) [7]. В XII томе этой серии показано, что наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости РМП регистрируются среди мужского населения в Испании (36,1 ‰₀₀₀₀), Бельгии (29,1 ‰₀₀₀₀) и Италии (27,4 ‰₀₀₀₀), наименьшие — в Индии (1,4–4,0 ‰₀₀₀₀). Среди женского населения максимальные показатели значительно ниже: в Дании, Испании, Нидерландах и Канаде — 7,1–7,9 ‰₀₀₀₀, в Индии — 0,3–1,2 ‰₀₀₀₀ (рис. 1). Важно отметить, что в последнюю версию монографии МАИР (2023) включено 9 административных территорий России (7 — из Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ) и 2 — из Поволжского). Кроме этого, в рис. 1 включены сведения по России и Санкт-Петербургу с данными о заболеваемости РМП за период, близкий к включенному в XII том монографии МАИР. По всем российским территориям представлены и сводные материалы за 2023 г. [7–9].

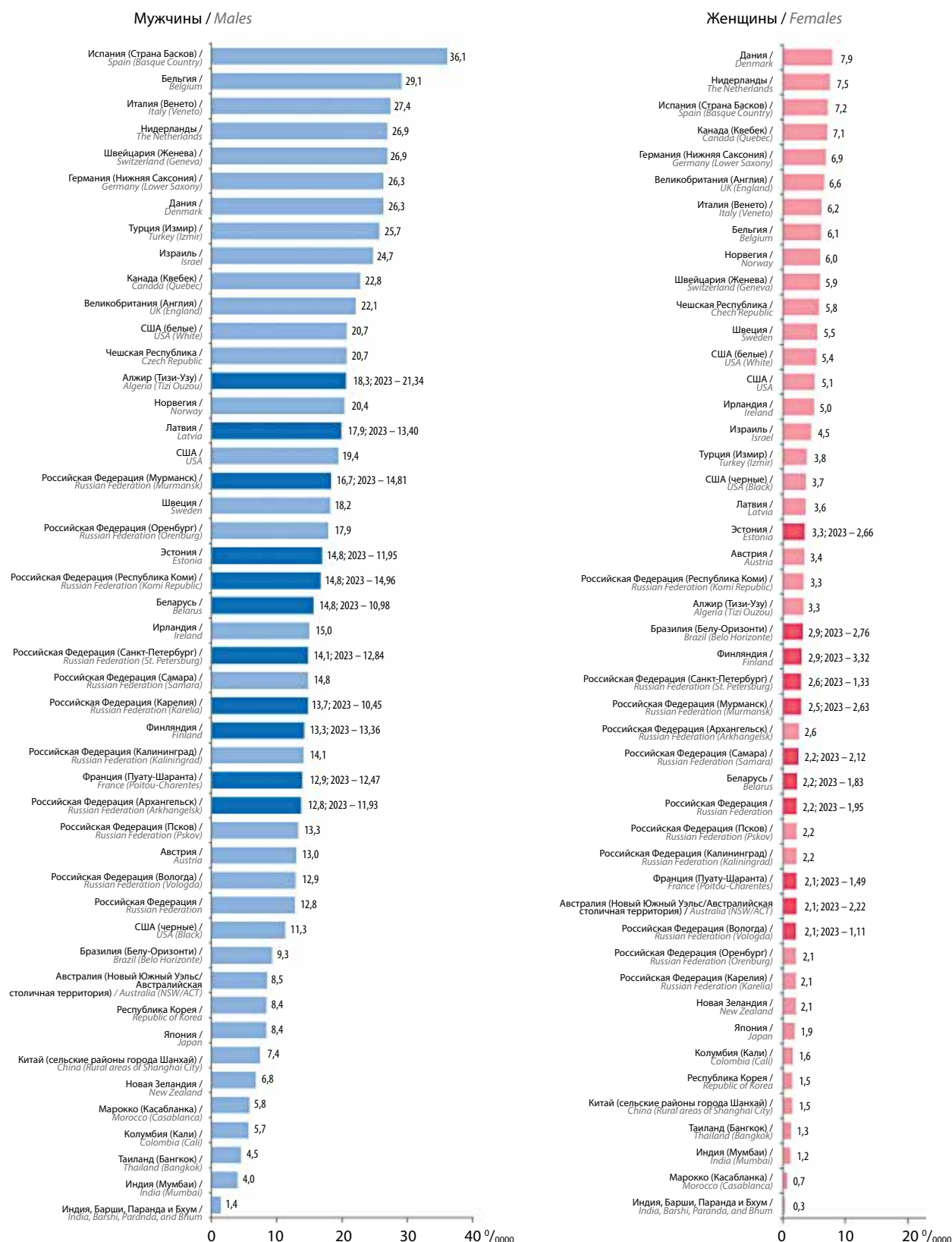


Рис. 1. Заболеваемость раком мочевого пузыря (С67) в некоторых странах мира в период 2013–2017 гг. среди мужчин и женщин (Рак на пяти континентах. XII том. Международное агентство по исследованию рака) [7–9]
Fig. 1. Bladder cancer (C67) morbidity in selected countries in 2013–2017 among men and women (Cancer on five continents. Volume XII. International Agency for Research on Cancer) [7–9]

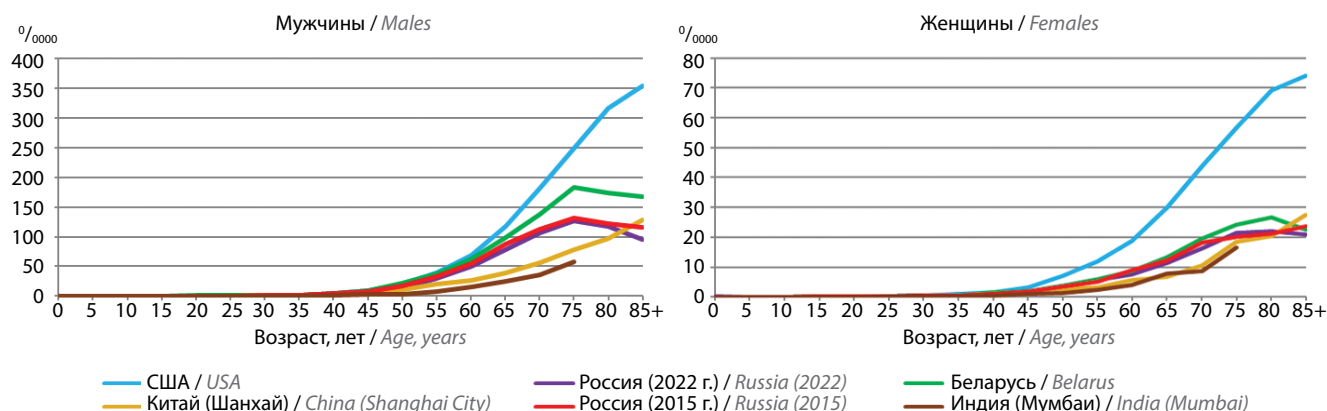


Рис. 2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости раком мочевого пузыря (С67) мужского и женского населения некоторых стран [7–9]
 Fig. 2. Age-related morbidity rates of the male and female patients with bladder cancer (C67) in selected countries [7–9]

По результатам эпидемиологического анализа S. Antoni и соавт. с конца 1990-х до начала 2010-х годов во многих странах наблюдались разнонаправленные тенденции заболеваемости РМП в зависимости от пола: среди мужчин показатели стабилизировались или начали снижаться, в то время как среди женщин в некоторых странах (например, в Испании, Нидерландах, Германии и Беларуси) был отмечен рост новых случаев [10]. При этом до 39,0 % впервые выявленных случаев РМП среди женщин были обусловлены отрицательной тенденцией распространения курения [11].

На рис. 2 представлены повозрастные показатели заболеваемости РМП среди мужского и женского населения. До 40-летнего возраста регистрируются единичные случаи заболевания даже на таких территориях, как США и Россия, затем до 70-летнего возраста каждые 5 лет показатель удваивается. Максимальный уровень заболеваемости РМП регистрируется среди лиц 80 лет и старше. Наивысший уровень отмечен в США среди мужского (354,0 ‰) и женского (74,1 ‰) населения в возрасте старше 85 лет [2, 7–9, 12].

Существенные коррективы в эпидемиологическую ситуацию вносит и экономическое развитие страны, оцениваемое по уровню внутреннего валового продукта (ВВП) [11]. Подобная взаимосвязь объясняется рядом факторов, включая доступ к медицинским услугам, профилактику и выявление заболеваний, а также распространенность факторов риска, таких как курение и профессиональное воздействие вредных химических веществ. В странах с высоким показателем ВВП, таких как Западная Европа и Северная Америка, уровень заболеваемости РМП выше по сравнению с регионами с более низким ВВП. Это связано с большей урбанизацией, индустриализацией и исторически высоким уровнем курения в этих странах, особенно среди мужчин, что находит отражение в вышепредставленных показателях [11].

В области контроля онкологической заболеваемости эпидемиологические данные приводят к неутешитель-

ным выводам. Согласно статистическим расчетам, ученые прогнозируют, что к 2040 г. число новых случаев РМП увеличится на 72,8 % и достигнет 991 тыс. в год, а уровень смертности возрастет на 86,6 % до 397 тыс. в год. Примечательно, что для того, чтобы снизить количество случаев РМП по сравнению с данными 2020 г., необходимо ежегодное сокращение показателей заболеваемости на 3 % и смертности на 4 % [13]. Учитывая такой прогнозируемый рост числа случаев РМП и смертей от него к 2040 г., исследования, направленные на оценку эпидемиологической региональной ситуации, могут способствовать локальной разработке методов профилактики, диагностики и лечения, крайне необходимы для содействия разработке стратегий контроля заболеваемости, а также для решения проблемы глобального бремени заболевания и сокращения его географических различий.

Цель исследования — впервые на популяционном уровне изучить современную тенденцию динамики заболеваемости, смертности, достоверности учета больных РМП в России, а также оценить специфику годичной летальности больных РМП на основе базы данных популяционного ракового регистра (ПРР) СЗФО РФ.

Материалы и методы

Использованы материалы МАИР, справочников МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для детальной характеристики аналитических показателей, в том числе для оценки специфики годичной летальности больных РМП, использована база данных ПРР СЗФО РФ. Всего из базы данных ПРР отобрано 27 431 наблюдение.

Сравнение показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями С67 в нескольких группах населения с разным возрастным составом или в одной возрастной группе с течением времени за период 2000–2023 гг. выполнено методом прямой стандарти-

зации. Стандартизованный по возрасту показатель взят из монографии МАИР «Рак на пяти континентах» [7]. Заболеваемость РМП рассчитывали как совокупность всех впервые диагностированных случаев заболевания, отнесенных к определенной группе населения. Грубый (интенсивный, обычный) показатель во всех возрастах рассчитывается делением общего числа случаев (заболеваемости или смертности) на численность населения и умножением результата на 100 тыс. населения по формуле:

$$\frac{\text{Число случаев РМП в } i\text{-й год}}{\text{Средняя численность населения в } i\text{-й год}} \times 100\,000.$$

Дополнительно было исследовано качество учета случаев, которое отображается простейшим показателем — индексом достоверности учета (ИДУ), т. е. отношением числа умерших к числу первично учтенных больных.

Ввод, накопление, хранение и первичную сортировку данных исследования осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Excel v.16.78.3. (Microsoft Corporation).

Результаты

Заболеваемость

По данным за последние годы, в России РМП занимает 13-е место в структуре онкологической заболеваемости среди всех видов рака [9]. В 2023 г., как и ранее, он остается одной из наиболее распространенных форм рака у мужчин и в 3 раза реже встречается у женщин. В 10-летний период наблюдения (2012–2021 гг.) отмечалось увеличение грубого показателя заболеваемости РМП с 9,93 до 10,70 случая на 100 тыс. населения, однако после 2019 г. зафиксировано снижение этого показателя. Подобная оценка достоверной динамики заболеваемости осложнена значительным снижением показателей в 2019–2020 гг., что обусловлено неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в период пандемии COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 43 % стран мира оказание медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями было частично или полностью нарушено [14, 15].

В табл. 1 представлена динамика всех видов показателей заболеваемости населения РМП в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге. Весь период наблюде-

Таблица 1. Динамика заболеваемости раком мочевого пузыря (С67) мужского и женского населения [8, 9, 16–19]

Table 1. Dynamics of bladder cancer (C67) morbidity in male and female populations [8, 9, 16–19]

Регион Region	Показатель Characteristic	Год Year						Прирост/ убыль за 2010— 2023 гг., % Increase/ decrease in 2010—2023, %
		2010	2015	2019	2020	2021	2023	
Мужчины Men								
Россия Russia	Абсолютное число Absolute number	10 731	12 368	13 314	11 903	12 092	13 441	25,25
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	16,35	18,23	19,55	17,51	17,85	19,76	20,86
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	12,46	12,79	12,78	11,27	11,33	11,93	—4,25
СЗФО NWFD	Абсолютное число Absolute number	1005	1239	1307	1163	1214	1294	28,76
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	16,33	19,40	20,27	18,06	18,90	20,39	24,86
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	12,17	13,63	13,13	11,43	11,82	12,06	—0,90
Санкт-Петербург Saint Petersburg	Абсолютное число Absolute number	392	523	499	459	491	526	34,18
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	19,02	22,17	20,45	18,81	20,16	20,84	9,57
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	12,27	14,77	12,59	11,16	11,94	11,95	—2,61

Окончание табл. 1
End of table 1

Регион Region	Показатель Characteristic	Год Year						Прирост/ убыль за 2010— 2023 гг., % Increase/ decrease in 2010—2023, %
		2010	2015	2019	2020	2021	2023	
Женщины Women								
Россия Russia	Абсолютное число Absolute number	3047	3644	3976	3389	3517	3885	27,50
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	3,99	4,64	5,05	4,32	4,50	4,96	24,31
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	1,96	2,15	2,26	1,97	2,02	2,12	8,16
СЗФО NWFD	Абсолютное число Absolute number	350	427	495	422	397	430	22,86
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	4,81	5,72	6,57	5,61	5,29	5,73	19,13
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	2,20	2,38	2,72	2,38	2,15	2,26	2,73
Санкт-Петербург Saint Petersburg	Абсолютное число Absolute number	147	206	233	207	196	227	54,42
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	5,79	7,23	7,90	7,01	6,65	7,38	27,46
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	2,23	2,88	3,08	2,88	2,47	2,76	23,77

Примечание. Здесь и в табл. 2: СЗФО – Северо-Западный федеральный округ.
Note. Here and in table 2: NWFD – Northwestern Federal District.

ния происходил рост грубого показателя, за исключением периода пандемии COVID-19 (с 2019 по 2020 г.). Стандартизованные показатели среди мужского населения немного снизились, среди женского населения существенно возросли.

На рис. 3 представлена динамика стандартизованных показателей (устраняющих различия возрастной структуры населения) заболеваемости мужского и женского населения России, СЗФО и Санкт-Петербурга, где наглядно продемонстрирован уровень первичной

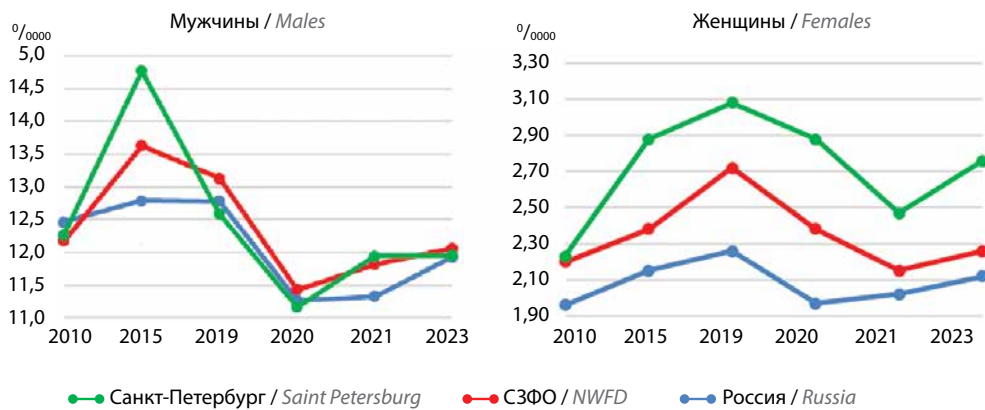


Рис. 3. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком мочевого пузыря (С67) мужского и женского населения России, Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и Санкт-Петербурга [8, 9, 16–19]
Fig. 3. Dynamics of standardized index of bladder cancer (C67) morbidity among male and female populations of Russia, Northwestern Federal District (NWFD), and Saint Petersburg [8, 9, 16–19]

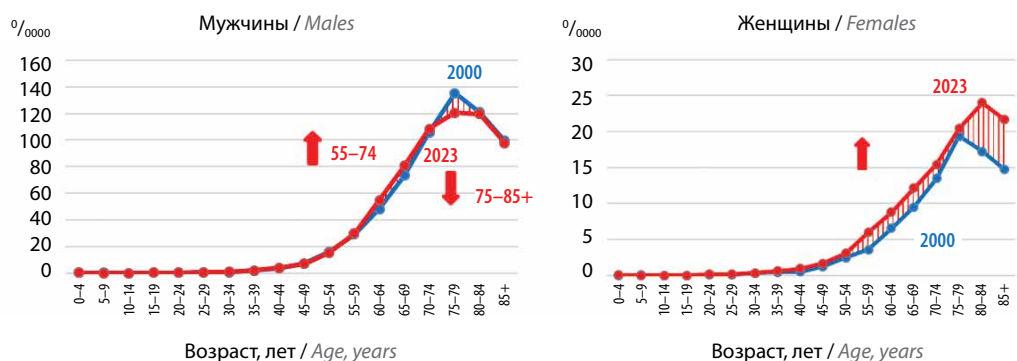


Рис. 4. Динамика повозрастных показателей заболеваемости раком мочевого пузыря (С67) мужского и женского населения России в 2000 и 2023 гг. [9, 20]
Fig. 4. Dynamics of sex- and age-related morbidity of bladder cancer (C67) among male and female populations of Russia in 2000 and 2023 [9, 20]

регистрации больных РМП в период пандемии коронавирусной инфекции. В период пандемии COVID-19 в России не смогли получить необходимую помощь около 2000 пациентов.

Повозрастная динамика показателей заболеваемости РМП в России представлена на рис. 4. Учитывая малое число регистрируемых случаев заболевания населения РМП, существенных изменений в повозрастных показателях не произошло, кроме возрастных групп 75 лет и старше среди женского населения.

Заболеваемость раком мочевого пузыря населения по административным территориям России. В справочнике МНИОИ им. П.А. Герцена распределение стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения по административным территориям России свидетельствует о том, что в 2023 г. среди мужского населения максимальные показатели зарегистрированы в Еврейской автономной области — 22,2 ‰ (при среднероссийском показателе 11,9 ‰). Показатели заболеваемости РМП 20,0 ‰ и более зафиксированы на 3 территориях (Мурманской, Брянской областях и в Алтайском крае), 15,0 ‰ и более — на 16 территориях. В Москве этот показатель наименьший — 5,5 ‰ [9].

Среди женского населения эти показатели значительно ниже. Максимальные уровни выявлены в Магаданской области — 3,9 ‰ (при среднероссийском показателе 2,1 ‰). На 14 административных территориях, включая Новосибирскую, Мурманскую, Иркутскую области, Алтайский и Хабаровский края и Севастополь, зарегистрированы показатели 3,0 ‰ и более. В Москве этот показатель составил 1,1 ‰, на 3 территориях (Тверская область, Чечня и Алтайский край) — менее 1,0 ‰. На 3 территориях с небольшой численностью населения в 2023 г. не зафиксировано ни одного случая РМП [9].

Смертность

Ежегодно в России от РМП погибают более 5000 больных (5294 — в 2023 г.), в том числе более 4200 мужчин и 1000 женщин. В СЗФО РФ погибли более 550 пациентов, в Санкт-Петербурге — немногим более 200. В табл. 2 представлена динамика абсолютных, грубых и стандартизованных показателей смертности населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга от РМП. Среди мужского населения России смертность от РМП снизилась практически на 20 % (–19,64 %) в абсолютных значениях, в грубых показателях убыль

Таблица 2. Динамика смертности от рака мочевого пузыря (С67) мужского и женского населения [8, 9, 16–19]

Table 2. Dynamics of mortality due to bladder cancer (C67) among male and female populations [8, 9, 16–19]

Регион Region	Показатель Characteristic	Год Year						Прирост/убыль за 2010–2023 гг., % Increase/decrease in 2010–2023, %
		2010	2015	2019	2020	2021	2023	
Мужчины Men								
Россия Russia	Абсолютное число Absolute number	5335	4995	4809	4867	4470	4287	–19,64
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	8,13	7,36	7,06	7,16	6,60	6,30	–22,51
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	6,11	5,07	4,47	4,45	4,04	3,74	–38,79

Окончание табл. 2
End of table 2

Регион Region	Показатель Characteristic	Год Year						Прирост/убыль за 2010–2023 гг., % Increase/decrease in 2010–2023, %
		2010	2015	2019	2020	2021	2023	
СЗФО NWFD	Абсолютное число Absolute number	496	455	510	544	437	424	–14,52
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	8,06	7,13	7,91	8,45	6,80	6,68	–17,12
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	5,80	4,87	4,88	5,20	4,08	3,92	–32,41
Санкт-Петербург Saint Petersburg	Абсолютное число Absolute number	196	166	195	221	170	152	–22,45
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	9,51	7,04	7,99	9,06	6,98	6,02	–36,70
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	5,79	4,42	4,46	5,06	3,79	3,35	–42,14
Женщины Women								
Россия Russia	Абсолютное число Absolute number	1366	1376	1323	1252	1255	1007	–26,28
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	1,79	1,75	1,68	1,60	1,61	1,29	–27,93
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	0,71	0,67	0,59	0,59	0,58	0,51	–28,17
СЗФО NWFD	Абсолютное число Absolute number	147	179	171	156	162	133	–9,52
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	2,02	2,40	2,27	2,07	2,16	1,77	–12,38
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	0,77	0,82	0,71	0,66	0,77	0,68	–11,69
Санкт-Петербург Saint Petersburg	Абсолютное число Absolute number	78	75	79	79	71	57	–26,92
	Грубый показатель, на 100 тыс. населения Raw count, per 100,000 population	3,07	2,63	2,68	2,68	2,41	1,85	–39,74
	Стандартизованный показатель, ‰ Standardized index, ‰	0,98	0,80	0,84	0,73	0,82	0,64	–34,69

составила –22,5 % и в стандартизованных –38,8 %. Среди женского населения эти значения составили –26,3; –27,9 и –28,2 % соответственно.

Смертность населения от рака мочевого пузыря по административным территориям России. Максимальный стандартизованный показатель смертности от РМП среди мужского населения выявлен в Магаданской области –11,1 ‰ (при среднероссийском показателе 3,7 ‰). Стандартизованный показатель смертности 7,0 ‰ и более зарегистрирован в Еврейской автономной области, Алтайском крае и Курганской области,

менее 3 ‰ – на 17 административных территориях, в том числе в Москве, Якутске, Липецкой области, Башкирии, Калмыкии, Чувашии и Ингушетии.

Среди женского населения максимальные значения показателя смертности от РМП выявлены в Республике Коми –1,4 ‰, в Мурманской области, Бурятии и Севастополе –1,2 ‰ (при среднероссийском показателе 0,51 ‰). В Москве он составил 0,37 ‰, в Карелии, Дагестане и Чечне – менее 0,2 ‰. На 5 территориях в 2023 г. не зафиксирован ни один случай смерти от РМП среди женского населения.

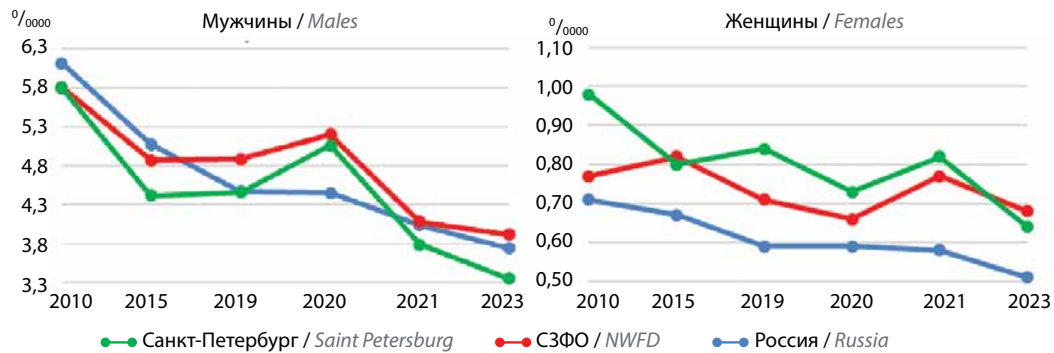


Рис. 5. Динамика стандартизованных показателей смертности от рака мочевого пузыря (С67) мужского и женского населения России, Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и Санкт-Петербурга [8, 9, 16–19]
Fig. 5. Dynamics of standardized index of mortality due to bladder cancer (C67) among male and female populations of Russia, Northwestern Federal District (NWFD), and Saint Petersburg [8, 9, 16–19]

Динамика стандартизованных показателей смертности населения от РМП представлена на рис. 5.

Качество учета

Для РМП величина ИДУ близка к средней по всем злокачественным новообразованиям. За 12 лет ИДУ по России снизился с 0,5 до 0,32, близки к этой величине данные по СЗФО РФ и Санкт-Петербургу. На рис. 6 представлена динамика ИДУ, где отчетливо виден всплеск показателей в период пандемии COVID-19.

Погодичная летальность

Погодичную летальность больных от злокачественных новообразований возможно рассчитать только на основе базы данных ПРР. Созданный в 1993 г. ПРР в Санкт-Петербурге и в 2019 г. в масштабе федераль-

ного округа позволяет получать объективную характеристику состояния онкологической службы по мировым критериям [21–24]. Динамика показателей летальности представлена на рис. 7 и в табл. 3.

Мы сформировали 4 пятилетние когорты. В 1-й когорте (5134 случая) проследили динамику по возрастной летальности на протяжении 15 лет, во 2-й (6384 случая) – 10 лет, в 3-й (6888 случаев) – 5 лет, в 4-й (9025) – 3 лет. В итоге мы получили следующие данные летальности больных РМП: на 1-м году летальность снизилась за 4 периода наблюдения с 30,7 до 21,8 %, или на 28,9 %, на 5-м году – за 3 периода наблюдения с 8,8 до 8,0 %, или на 9,09 % [21–24]. Важно обратить внимание на возможные всплески летальности, которые выявляются после 7-го года наблюдения.

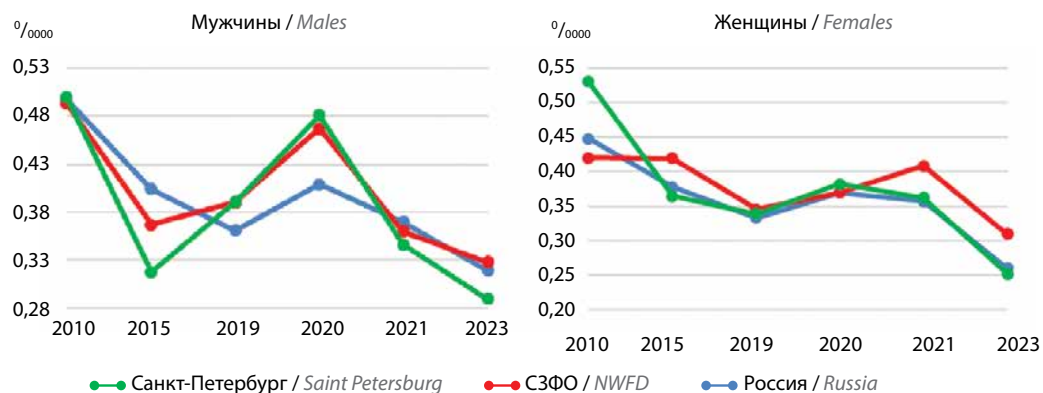


Рис. 6. Динамика индекса достоверности учета рака мочевого пузыря (С67) среди мужского и женского населения России, Северо-Западного федерального округа (СЗФО) и Санкт-Петербурга [8, 9, 16–19]
Fig. 6. Dynamics of follow-up accuracy index for bladder cancer (C67) among male and female populations of Russia, Northwestern Federal District (NWFD), and Saint Petersburg [8, 9, 16–19]

Таблица 3. Погодичная летальность больных Северо-Западного федерального округа от рака мочевого пузыря (С67) за периоды с 2000–2004 по 2005–2019 гг.

Table 3. Annual mortality of patients of the Northwestern Federal District (NWFD) due to bladder cancer (C67) between 2000–2004 and 2005–2019

Период наблюдения Follow-up period	2000—2004		2005—2009		2010—2014		2015—2019	
	Абсолютное число Absolute number	Леталь- ность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Леталь- ность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Леталь- ность, % Mortality, %	Абсолютное число Absolute number	Леталь- ность, % Mortality, %
1	5134	30,7	6384	29,4	6888	24,5	9025	21,8
2	3512	15,6	4371	14,4	5047	13,8	6247	14,9
3	2948	9,9	3723	10,3	4325	9,5	4339	12,8
4	2641	9,5	3330	9,3	3826	8,1		
5	2383	8,8	3002	8,3	3296	8,0		
6	2160	7,0	2743	7,6				
7	2001	6,9	2526	6,8				
8	1854	6,9	2338	7,6				
9	1713	5,9	2098	7,1				
10	1605	6,8	1810	7,8				
11	1483	6,8						
12	1373	6,9						
13	1272	7,0						
14	1152	7,6						
15	963	7,3						

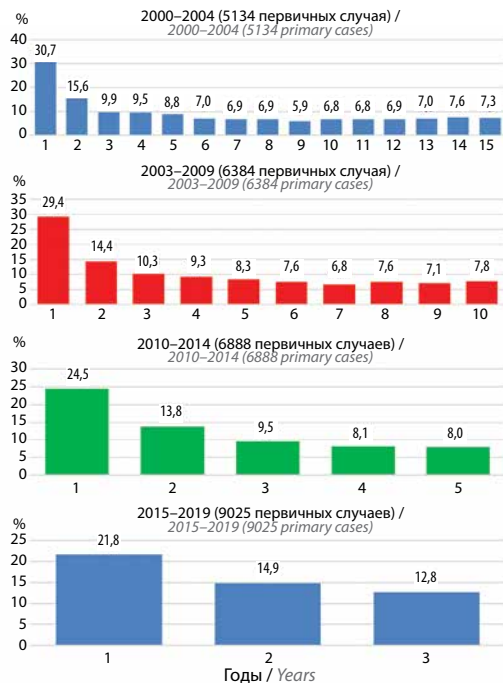


Рис. 7. Погодичная летальность больных Северо-Западного федерального округа от рака мочевого пузыря (С67) за периоды с 2000–2004 по 2005–2019 гг.

Fig. 7. Annual mortality of patients of the Northwestern Federal District (NWFD) due to bladder cancer (C67) between 2000–2004 and 2005–2019

Обсуждение

Согласно данным исследований, за последние 20 лет около 82 % случаев РМП могут быть связаны с известными факторами, поддающимися профилактике. При этом только 7 % случаев заболевания обусловлены наследственными факторами [5, 12, 25]. Учитывая высокий процент случаев, ассоциированных с установленными экологическими факторами, РМП является оптимальной целью для реализации мер общественного здравоохранения, направленных на профилактику.

В индустриально развитых странах курение сигарет остается наиболее значимым фактором риска развития РМП, на долю которого приходится до 2/3 всех случаев [5, 12, 25, 26]. Вторым по значимости устранимым фактором риска развития РМП является профессиональное воздействие вредных веществ. Лица, работающие в производственной сфере, на транспорте, в пожарной службе, а также в парикмахерском деле, должны принимать меры для минимизации контакта с химическими веществами через аэрозоли и кожу [25]. Роль диеты, богатой фруктами и овощами, в снижении риска развития РМП остается предметом дискуссий. При этом физическая активность, как доказано, оказывает

незначительный защитный эффект, независимо от курения и индекса массы тела. Этот эффект может быть усилен при включении физической активности в программу снижения массы тела [27].

К немодифицируемым факторам риска, но наиболее изученным, относятся пол и возраст. Так, согласно результатам данного эпидемиологического исследования, наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы среди мужчин, при этом у женщин наблюдается рост стандартизованных показателей, особенно в возрастной группе 75 лет и старше. Максимальные стандартизованные показатели заболеваемости РМП у мужчин зарегистрированы в Еврейской автономной области ($22,2 \text{ }^0_{0000}$), у женщин — в Магаданской области ($3,9 \text{ }^0_{0000}$), а показатели в крупных городах (Москва, Санкт-Петербург) демонстрируют, наоборот, минимальные значения как у мужчин ($5,5 \text{ }^0_{0000}$), так и у женщин. Кроме того, показатели смертности от РМП снижаются у обоих полов: у мужчин за последние годы наблюдалось снижение смертности в абсолютных значениях на 19,6 %, в грубых показателях — на 22,5 %, а в стандартизованных — на 38,8 %; у женщин смертность снизилась на 26,3; 27,9 и 28,2 % соответственно.

Причинами более высокой заболеваемости среди мужчин являются поведенческие факторы риска, такие как курение и профессиональные вредности, аналогичная тенденция к росту заболеваемости наблюдается и среди женщин [1, 6]. При этом у женщин чаще диагностируется более распространенная стадия заболевания, что может отрицательно сказаться на исходах лечения, несмотря на применение стандартной терапии. Например, неоадьювантная химиотерапия, которая является частью стандартного лечения для пациентов с неметастатическим мышечно-инвазивным РМП, реже назначается женщинам, что частично объясняется различиями в системах здравоохранения и отказом самих пациенток от более агрессивного лечения [28]. Кроме того, ряд авторов указывают на крайне низкие показатели выживаемости среди женского пола за счет местно-распространенного злокачественного новообразования и наличия метастазов [28–30].

Также у женщин на момент постановки диагноза чаще выявляется более высокая клиническая стадия заболевания [28, 30, 31]. По данным большинства исследований, такая статистика связана с более поздней диагностикой, несмотря на наличие клинических симптомов, таких как гематурия. Так, по результатам ретроспективного анализа базы данных клиник США, микрогематурия была выявлена у 449 пациентов (82 % из них — женского пола), при этом только 8 % женщин изначально были направлены на консультацию к урологу [32]. В.К. Hollenbeck и соавт., используя данные ракового регистра SEER, обнаружили, что для пациентов

с гематурией, которым впоследствии был поставлен диагноз РМП, задержка в диагностике значительно повышала (на 34 %; отношение рисков (ОР) 1,34; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–1,5) риск смертности, связанной с раком [33].

Риск развития онкологических заболеваний увеличивается с возрастом, и около 75 % случаев РМП диагностируются у пациентов старше 65 лет, из которых 45 % — старше 75 лет. В России большинство заболевших РМП — лица старше 60 лет, что составляет 78,4 % всех случаев [34–36]. При этом лечение возрастных пациентов с РМП — сложная задача для онкологов. Сопутствующие заболевания, риск полипрагмазии и высокая вероятность нежелательных явлений значительно осложняют терапию, а высокий уровень коморбидности (до 8 заболеваний у 1 пациента) напрямую влияет на снижение общей и беспрогрессивной выживаемости [37, 38].

Так, по данным нашей предыдущей работы, мы разделили пациентов ($n = 455$), получивших радикальное хирургическое лечение, на 3 возрастные подгруппы: до 59 лет (28,8 %), от 60 до 74 лет (57,8 %) и >75 лет (13,4 %). При этом именно для 3-й когорты больных были продемонстрированы более плохие показатели 10-летней отдаленной онкологической выживаемости: для общей выживаемости ОР 3,24 (95 % ДИ 1,81–5,82; $p < 0,001$), для опухоль-специфической выживаемости ОР 2,57 (95 % ДИ 1,25–5,28; $p = 0,010$) [39].

В обзоре литературы М. Froehner и соавт., включившем 42 исследования по проведению радикальной цистэктомии у пожилых пациентов, было отмечено, что возраст старше 65 лет уже рассматривался как пожилой, а пороговым возрастом для проведения радикального хирургического вмешательства считался 75 лет. При этом у каждого 3-го пациента из старшей возрастной категории в послеоперационном периоде развивались осложнения [40]. Поэтому при планировании оптимального варианта лечения для возрастных пациентов с РМП необходимо оценивать все факторы, влияющие на организм: само онкологическое заболевание, сопутствующую патологию и наличие гериатрических синдромов.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить специфику распределения заболеваемости РМП населения в мире, России и СЗФО РФ, выявить возрастные особенности учтенных случаев РМП. Продemonстрирована динамика показателей заболеваемости РМП и смертности от него населения России и СЗФО РФ. Отмечено отрицательное воздействие пандемии COVID-19. Выявлена положительная динамика смертности и качества учета больных РМП. На основе базы данных ПРР выявлены особенности погодичной летальности больных РМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Halaseh S.A., Halaseh S., Alali Y. et al. A review of the etiology and epidemiology of bladder cancer: all you need to know. *Cureus* 2022;14(7):e27330. DOI: 10.7759/cureus.27330
3. Edwards T.J., Dickinson A.J., Natale S. et al. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int* 2006;97(2):301–5; discussion 305. DOI: 10.5489/cuaj.1192
4. Fradet Y. Screening for bladder cancer: the best opportunity to reduce mortality. *Can Urol Assoc J* 2009;3(6 Suppl 4):S180–3. DOI: 10.5489/cuaj.1192
5. Jubber I., Ong S., Bukavina L. et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. *Eur Urol* 2023;84(2):176–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
6. Van Hoogstraten L.M.C., Vrieling A., van der Heijden A.G. et al. Global trends in the epidemiology of bladder cancer: challenges for public health and clinical practice. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20(5):287–304. DOI: 10.1038/s41571-023-00744-3
7. Bray F., Colombet M., Aitken J.F. et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XII. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2023. Available at: <https://ci5.iarc.who.int>
8. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017. 250 с. Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. State of oncological care in Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p. (In Russ.).
10. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
11. Teoh J.Y., Huang J., Ko W.Y. et al. Global Trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *Eur Urol* 2020;78(6):893–906. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.006
12. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737–45. DOI: 10.1001/jama.2011.1142
13. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. *J Global Health* 2023;13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10502766/> (date accessed: 15.10.2024).
14. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Влияние COVID-19 на заболеваемость и онкологическую помощь больным раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе. *Онкоурология* 2022;18(3):135–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144
15. Юркова Ю.П., Мерабишвили В.М., Цветкова (Черейская) Т.Л. Злокачественные новообразования и коронавирус SARS-CoV-2. Ретроспективный анализ. *Вопросы онкологии* 2023;69(3S):428–30. Yurkova Yu.P., Merabishvili V.M., Tsvetkova (Chereyskaya) T.L. Malignant neoplasms and SARS-CoV-2 coronavirus. Retrospective analysis. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(3S):428–30. (In Russ.).
16. Злокачественные новообразования в России в 2019 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, 2020. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.).
17. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
18. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
19. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с. Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena Minzdravsozrazvitiya Rossii, 2012. 260 p. (In Russ.).
20. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2002. 264 с. Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Eds.: V.I. Chissov, V.V. Starinskiy. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena Minzdravsozrazvitiya Rossii, 2002. 264 p. (In Russ.).
21. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть I. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. 223 с. Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for doctors. 2nd edn., revised. Part I. Saint Petersburg: IPK “KOSTA”, 2015. 223 p. (In Russ.).
22. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Вып. 5. Под ред. А.М. Беляева, А.М. Шербакова. СПб.: Издательские технологии, 2020. 236 с. Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, follow-up accuracy, patient survival). Express-informatsia. Issue 5. Eds.: A.M. Belyaev, A.M. Scherbakov. Saint Petersburg: Izdatelskie tekhnologii, 2020. 236 p. (In Russ.).

23. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть II. СПб.: ИПК «КОСТА», 2015. Merabishvili V.M. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for doctors. 2nd edn., revised. Part II. Saint Petersburg: IPK "KOSTA", 2015. (In Russ.).
24. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Вып. 6. Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Издательские технологии, 2023. 498 с. Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in Northwestern Federal District of Russia (morbidity, mortality, follow-up accuracy, patient survival). Express information. Issue 6. Eds.: A.M. Belyaev. Saint Petersburg: Izdatelskie tekhnologii, 2023. 498 p. (In Russ.).
25. Al-Zalabani A., Stewart K., Wesselius A. et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016;31(9):811–51. DOI: 10.1007/s10654-016-0138-6
26. Kurahashi N., Inoue M., Liu Y. et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer* 2008;122(3):653–7. DOI: 10.1002/ijc.23116
27. Keimling M., Behrens G., Schmid D. et al. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110(7):1862–70. DOI: 10.1038/bjc.2014.77
28. D'Andrea D., Black P.C., Zargar H. et al. Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. *Urol Oncol* 2020;38(7):639.e1–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.01.010
29. Stangl F.P., Buehler O.D., Wuethrich P.Y. et al. Sex does not affect survival: a propensity score-matched comparison in a homogenous contemporary radical cystectomy cohort. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(2):171–80. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.10.009
30. Атдиев В.А., Кушаев З.К., Ледяев Д.С. и др. Отдаленные результаты радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря у женщин. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(6):12–7. DOI: 10.17116/onkolog2020906112
Atdiev V.A., Kushaev Z.K., Ledyayev D.S. et al. Long-term results of radical cystectomy in women with bladder cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020;9(6):12–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020906112
31. Dobruch J., Daneshmand S., Fisch M. et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol* 2016;69(2):300–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.037
32. Buteau A., Seideman C.A., Svatek R.S. et al. What is evaluation of hematuria by primary care physicians? Use of electronic medical records to assess practice patterns with intermediate follow-up. *Urol Oncol* 2014;32(2):128–34. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.07.001
33. Hollenbeck B.K., Dunn R.L., Ye Z. et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer* 2010;116(22):5235–42. DOI: 10.1002/cncr.25310
34. Noel O.D., Stewart E., Cress R. et al. Underutilization of intravesical chemotherapy and immunotherapy for high grade non-muscle invasive bladder cancer in California between 2006–2018: effect of race, age and socioeconomic status on treatment disparities. *Urol Oncol* 2023;41(10):431.e7–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2023.05.019
35. Lin W., Pan X., Zhang C. et al. Impact of age at diagnosis of bladder cancer on survival: a surveillance, epidemiology, and end results-based study 2004–2015. *Cancer Control* 2023;30:10732748231152322. DOI: 10.1177/10732748231152322
36. Duwe G., Wagner I., Banasiewicz K.E. et al. Radical cystectomy in patients aged < 80 years *versus* ≥ 80 years: analysis of preoperative geriatric assessment scores in predicting postoperative morbidity and mortality. *World J Urol* 2024;42(1):552. DOI: 10.1007/s00345-024-05248-y
37. Koppie T.M., Serio A.M., Vickers A.J. et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008;112(11):2384–92. DOI: 10.1002/cncr.23462
38. Williams S.B., Kamat A.M., Chamie K. et al. Systematic review of comorbidity and competing-risks assessments for bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol* 2018;1(2):91–100. DOI: 10.1016/j.euo.2018.03.005
39. Беркут М.В., Носов А.К. Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты. *Онкоурология* 2024;20(4):60–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-60-74>
Berkut M.V., Nosov A.K. Ten-year experience of radical cystectomy in one center: retrospective analysis and oncological results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):60–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-60-74>
40. Froehner M., Brausi M.A., Herr H.W. et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* 2009;56(3):443–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.05.008

Вклад авторов

В.М. Мерабишвили: разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи;

М.В. Беркут: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

А.К. Носов, С.С. Багненко: научное редактирование.

Authors' contributions

V.M. Merabishvili: development of the study design, creation of the cancer registry database of the Northwestern Federal District of Russia, article writing;

M.V. Berkut: development of the study design, article writing;

A.K. Nosov, S.S. Bagnenko: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Мерабишвили / V.M. Merabishvili: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>

М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.11.2024. **Принята к публикации:** 06.03.2025. **Опубликована онлайн:** 30.04.2025.

Article submitted: 26.11.2024. **Accepted for publication:** 06.03.2025. **Published online:** 30.04.2025.

Comparative study between intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette–Guérin in high risk superficial bladder cancer

M.H. Ali, M.E. Elazab, T.A. Salem, N.M. Hussien, M.M. Zaza

Helwan University, Faculty of Medicine, Urology Department & Oncology Unit; Egypt

Contacts: Mohamed Elsayed Elazab mohamed.alazab@med.helwan.edu.eg

Objectives. To study the efficacy and safety of intravesical gemcitabine (GEM) in comparison to intravesical bacillus Calmette–Guérin (BCG) for patients with high risk non-muscle invasive tumors.

Methods. 100 patients with histologically confirmed non-muscle invasive bladder cancer (carcinoma *in situ*, Ta, T1), in the high-risk group of urothelial carcinoma, treated in the outpatient clinic of the Urology between 2021 and 2023 who received adjuvant intravesical therapy were simply randomized to group A (BCG group) and group B (GEM group) following single postoperative intravesical instillation of (GEM) chemotherapy after transurethral resection of bladder tumor, each group contained 50 patients were evaluated.

Results. All patients were evaluated for a follow-up of 24 months after treatment. There is no significant statistical difference in clinical and pathological characteristics between the groups. There was no statistically significant difference in the recurrence rate and progression rate of the disease in each group respectively ($p = 0.2, 0.06$) also overall disease-free rate ($p = 0.128$). Regarding safety, free cases of any adverse events were clinically and statistically significant between both groups ($p = 0.002$). There were statistically significant differences between groups A and B in grade II (hematuria, fever) and grade III (allergy, BCGosis) adverse effects respectively ($p = 0.001, 0.003$). Although grade I complications were more in the BCG arm, but it was not statistically significant.

Conclusion. The adjuvant intravesical GEM chemotherapy has equal efficacy for BCG immuno-therapy in the treatment of high-risk superficial bladder cancer patients following transurethral resection of bladder tumor. In addition, GEM is associated with reduced local and systemic toxicity compared with BCG.

Keywords: gemcitabine, bacillus Calmette–Guérin, non-muscle invasive bladder cancer, transurethral resection of bladder tumor, urothelial carcinoma

For citation: Ali M.H., Elazab M.E., Salem T.A. et al. Comparative study between intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette–Guérin in high risk superficial bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):84–91.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-84-91>

Сравнительное исследование внутрипузырного введения гемцитабина и бациллы Кальметта–Герена для лечения поверхностного рака мочевого пузыря высокого риска

M.H. Ali, M.E. Elazab, T.A. Salem, N.M. Hussien, M.M. Zaza

Helwan University, Faculty of Medicine, Urology Department & Oncology Unit; Ezunem

Контакты: Mohamed Elsayed Elazab mohamed.alazab@med.helwan.edu.eg

Цель. Изучить эффективность и безопасность внутрипузырного введения гемцитабина (GEM) в сравнении с внутрипузырным введением бациллы Кальметта–Герена (BCG) у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска.

Методы. В исследовании 100 пациентов с гистологически подтвержденным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (карцинома *in situ*, Ta, T1) и уротелиальной карциномой высокого риска, получавшие амбулаторное лечение в клинике урологии в период с 2021 по 2023 г., были рандомизированы в группу А (группа BCG) и группу В (группа GEM) после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря и единственной послеоперационной внутрипузырной дозы (GEM) химиотерапии. В каждой группе было по 50 пациентов.

Результаты. Срок наблюдения за всеми пациентами после лечения составил 24 мес. Статистически значимых различий в клинических и патологических характеристиках между группами не обнаружено. Также не было значимых различий в частоте рецидивов и прогрессирования заболевания ($p = 0,2$; $0,06$) и общей безрецидивной выживаемости ($p = 0,128$). В отношении безопасности между группами наблюдались клинически и статистически значимые различия по количеству нежелательных явлений II (гематурия, лихорадка) и III (аллергия, диссеминированная BCG-инфекция) степеней тяжести ($p = 0,001$; $0,003$, соответственно). Осложнения I степени тяжести встречались чаще в группе BCG, но различия не были статистически значимыми.

Заключение. Аджьювантная внутрипузырная химиотерапия GEM по эффективности близка к иммунотерапии BCG у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря высокого риска после трансуретральной резекции опухоли. Более того, химиотерапия GEM обладает меньшей локальной и системной токсичностью, чем BCG.

Ключевые слова: гемцитабин, бацилла Кальметта–Герена, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря, уротелиальная карцинома

Для цитирования: Ali M.H., Elazab M.E., Salem T.A. и др. Сравнительное исследование внутрипузырного введения гемцитабина и бациллы Кальметта–Герена для лечения поверхностного рака мочевого пузыря высокого риска. Онкоурология 2025;21(1):84–91. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-84-91>

Introduction

In terms of global cancer incidence, bladder cancer is ninth, with men and women developing it at rates of fourth and seventeen, respectively [1]. Older people are more likely to develop bladder urothelial carcinoma, with patients 55 years of age and above accounting for more than 90 % of cases [1].

About 70 % of bladder cancers at first presentation are non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), which include the entities of carcinoma *in situ* (CIS) and papillary carcinomas of stage Ta and T1 [2, 3]. Only 20 % of recurrences in NMIBC cancer lead to muscle-invasive disease, while 70 % of recurrences do not progress to muscle invasive bladder cancer (MIBC) [3].

Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) is the main treatment for bladder cancer that NMIBC [4]. After TURBT, intravesical chemotherapy or immunotherapy are frequently used as local treatments [3, 4]. Although intravesical bacillus Calmette–Guérin (BCG) has been the gold standard for post-TURBT treatment, over 30 % of patients still experience recurrence. After BCG injection, several local toxicities, including cystitis and, more crucially, systemic BCG infection, may occur [3]. Furthermore, there is still disagreement about how long maintenance therapy should last after a 6-week induction cycle, whether it be using the SWOG (South West Oncology Group) technique or monthly doses [5].

Many intravesical chemotherapeutic agents like mitomycin C (MMC), gemcitabine (GEM), and epirubicin have been used as adjuvant therapy post-TURBT as an alternative to BCG or as second-line therapy. A randomized controlled study found GEM to be superior to MMC in efficacy and less toxic compared to MMC [3]. Intravesical GEM has been investigated as a potential treatment for NMIBC [6].

Gemcitabine is a novel chemotherapeutic agent for non-muscle invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder, which has activity in the treatment of metastatic bladder cancer [7]. GEM is a deoxycytidine analog that inhibits DNA synthesis [8]. GEM can easily penetrate the bladder mucosa with beneficial effects on non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder [9]. At the same time, its molecular weight is high enough to prevent significant systemic absorption in an intact bladder. GEM has been proven effective as intravesical therapy and well tolerated as single-agent therapy for non-muscle invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder [10].

GEM had comparable efficacy to BCG at least in the intermediate risk group and superior in BCG refractory patients, according to numerous small trials [11–13] that demonstrated good responses in NMIBC [14]. Despite the existence of numerous single-arm studies and a solitary phase 2 trial comparing GEM to BCG [15], no head-to-head randomized phase 3 trials are currently available.

Therefore, we aimed to compare oncological outcomes and safety profiles between patients treated with adjuvant intravesical BCG vs GEM for high-risk treatment naïve NMIBC at our institution between 2021 and 2023 in a prospective randomized comparative study.

Materials and methods

The aim of the study was to compare [1] the efficacy, as indicated by disease recurrence, progression and [2] toxicity, of intravesical BCG immunotherapy with intravesical GEM chemotherapy in the treatment of patients with high risk NMIBC.

This prospective study was conducted in 100 patients with histologically confirmed NMIBC (CIS, Ta, T1) of the urinary

bladder, in the high risk group urothelial carcinoma according to European Association of Urology (EAU) guidelines, treated in the outpatient clinic of the Urology between 2021 and 2023.

There were 84 men and 16 women with age mean (67.84, 64.02) and SD (13.12, 12.54) in both groups respectively. A histopathological diagnosis, before study entry, was made after TURBT.

All patients were assessed according to guidelines (full history taking, general and local examinations, laboratory studies and radiological investigations).

Under cystourethroscopy, complete TURBT was done until the muscle fibers were visible. Biopsies were taken from the tumor base and from all bladder walls and prostatic urethra, processed and examined separately. The tumor location, number, diameter was documented.

Following TURBT, the stage and the grade of the tumor were determined using the TNM staging system (2009 system, American Joint Commission on Cancer in combination with the International Union Cancer Consortium). The EAU risk stratification scoring system [16] was used to stratify into three groups: low [1–4], intermediate [5–9], and high risk [10–17].

Recurrence was defined as histology proven tumor recurrence (any grade) or appearance of CIS. It may occur with or without progression. Progression in tumor stage defined by the depth of bladder muscle invasion (T2).

If the tumor recurred during treatment, TURBT was repeated and the patient with non-muscle invasive recurrence was retained in the same group, along with a second course of induction therapy.

Serial No. 32-2021 R was the approval number given by the institutional ethics committee for the study. Before every dose, each patient signed a paper outlining all potential side effects in order to facilitate early diagnosis.

Sample size. Sample size of 100 patients (Fig. 1) with high risk NMIBC divided into two groups by simple randomization methods (one by one) one group treated with BCG intravesical installation & the other group treated with GEM intravesical installation.

Group A: 50 patients were treated by BCG intravesical installation.

Group B: 50 patients were treated by GEM intravesical installation.

Calculation of sample size: Group sample sizes is 50 in group one and 50 in group two achieve 81 % power to detect

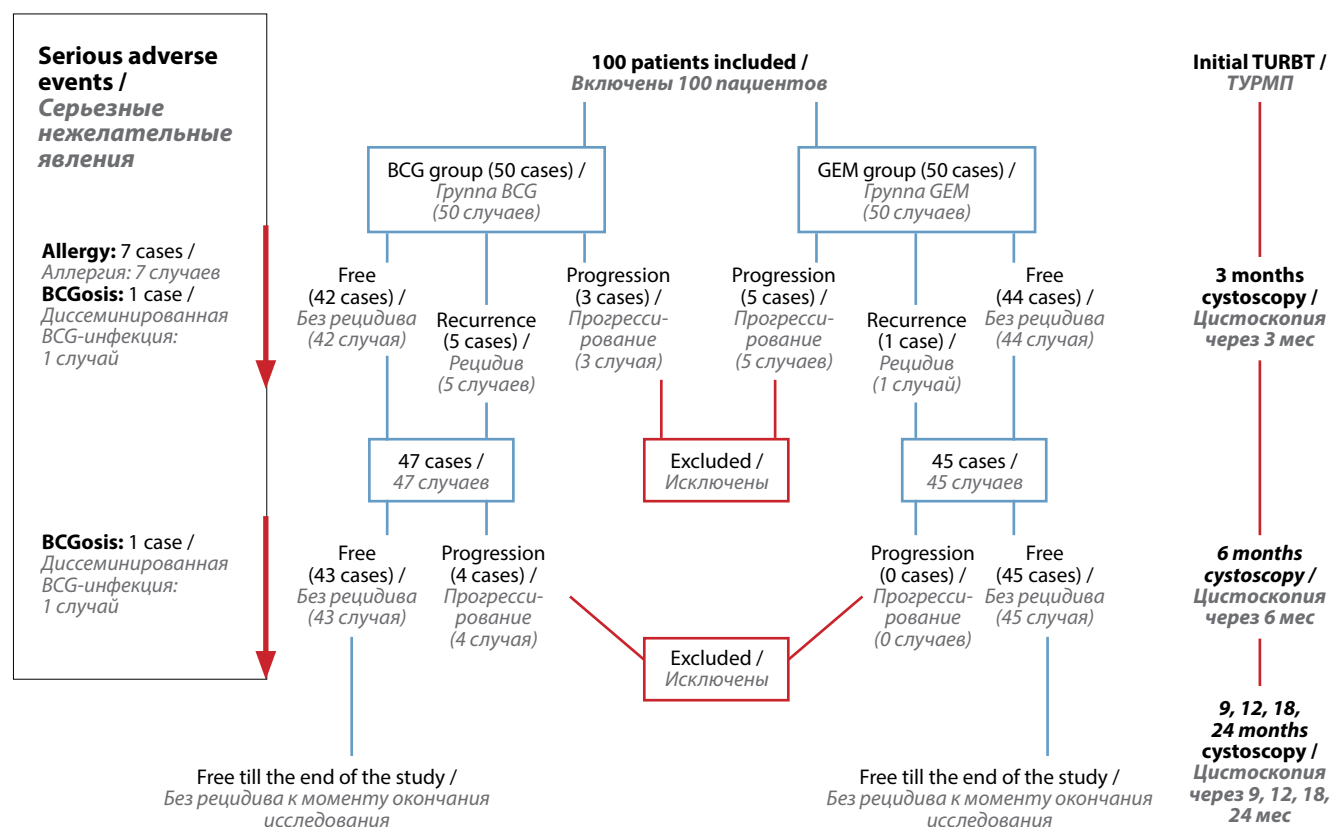


Fig. 1. CONSORT flow chart of the patients through the study from enrollment till the end of study. TURBT – transurethral resection of bladder tumor; BCG – bacillus Calmette–Guérin; GEM – gemcitabine

Рис. 1. Блок-схема CONSORT, демонстрирующая ведение пациентов от включения в исследование до окончания исследования. ТУРМП – трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря; BCG – бацилла Кальметта–Герена; GEM – гемцитабин

a difference between the group proportions of -0.27 . The proportion in group one (the treatment group) is assumed to be 0.36 under the null hypothesis and 0.09 under the alternative hypothesis.

Inclusion criteria: high-risk non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder (Ta, T1, CIS).

Exclusion criteria:

- low and intermediate risk non-muscle-invasive bladder cancer;
- recurrent TCC of the bladder;
- other bladder tumors (e.g. adenocarcinoma, squamous cell carcinoma);
- upper urinary tract affection (hydronephrosis);
- pregnancy (in females);
- others immune-compromised status as, human immunodeficiency virus, cancer, organ transplant patients who are taking immunosuppressive drugs).

Procedure and steps. All study participants will be subjected to the following:

First step (clinical trial details and follow up period):

Group A:

Single postoperative instillation of GEM within 6–24 hours after TURBT (GEM vial 1000 mg/25 cc normal saline for 1–2 hours).

- 6 weekly induction cycle of BCG vial after 2 weeks of TURBT (BCG dose is 1 vial 3 ml (90 mg)/50 ml normal saline);
- maintenance cycle of BCG: one intravesical installation each week for 3 weeks at 3, 6 and 12 months after the BCG induction cycle, and then every 6 months thereafter for a total of 2 years.

Group B:

Single postoperative instillation of GEM within 6–24 hours after TURBT (GEM vial 1000 mg/25 cc normal saline for 1–2 hours).

- 8 weekly induction cycle of GEM vial after 2 weeks of TURBT: one intravesical installation weekly for 8 weeks of 1000 mg gemcitabine vial;
- maintenance cycle of GEM: after the induction cycle one instillation of 1000 mg vial every month for 10 months.

Second step (assessment of outcome among studied groups):

- Follow-up cystoscopy every 3 months (from the date of TURBT) in the first year and every 6 months in the second year.
- Upper urinary tract radiology (U/S, CT) every 6 months in the first 2 years.

Check and stop points:

- Check points: complete blood picture (twice/month), liver & renal functions (twice/month (during induction cycle), monthly (during maintenance cycle)). Pregnancy test for married female patients.
- Stop points:

- local side effects: dysuria, hematuria frequency, urgency (according to Cleveland clinic approach of toxicity) [17].
- systemic side effects: thrombocytopenia, liver or renal dysfunction (according to common toxicity criteria) (CTC) 2017 version 5 [18].

Follow up points:

Primary objective: the efficacy of intravesical treatment is the primary goal. If the tumor recurrence while the patient was receiving treatment, TURBT was repeated, and the patient with non-muscle invasive recurrence was retained in the same group with close follow-up following a second course of induction therapy. Recurrence was defined as the development of CIS or histologically confirmed tumor recurrence (any grade). It could happen either with or without progression. The degree of bladder muscle invasion defines the progression in tumor stage. Low [1–4], intermediate [5–9], and high risk [10–17] were identified using the EAU risk stratification scoring system [16]. Histology and cystoscopy guided biopsies both verified the advancement of all recurrences.

Secondary objective: the toxicity profile is the secondary goal. All adverse events were documented and assessed using the BCG Cleveland clinic scale.

End points:

- progression to muscle invasive disease (stage $>T1$);
- development of grade IV or severe grade III adverse events.

Statistical analysis. Data was analyzed using SPSS (statistical package for social sciences) version 24. Qualitative data was presented as number and percent, Quantitative data was described as mean and standard deviation for normally distributed data and median and range for non-normally distributed. The appropriate statistical test was applied according to the data type with the following suggested tests: Chi-Square for the categorical variables. Survival rate was determined, Kaplan–Meier curve was used. And when $p < 0.05$, it was statistically significant.

Results

Comparison of general conditions between the two groups of patients (Table 1). There was no significant difference between the two groups on general conditions (including age, gender, risk factors, tumor size, tumor grade, tumor number, tumor stage) ($p > 0.05$).

Efficacy analysis (Table 2). The two groups were followed up by outpatient visits, and Kaplan–Meier survival analysis was used. The results were shown in Fig. 2: the median tumor recurrence-free survival time of GEM group was 88 %; While the median tumor recurrence-free survival time of BCG group was 76 %. After the recurrence occurs without progression and reinduction of the adjuvant therapy in both groups, complete response in GEM group single case but in BCG group recurrence with progression in 5 patients. Recurrence with stage progression to MIBC

Table 1. General patients and tumour characteristics
 Таблица 1. Общие характеристики пациентов и опухолей

Characteristic Характеристика	BCG group Группа BCG	GEM group Группа GEM	p
Mean age, years Средний возраст, лет	67.9	64	0.59
Sex, n (%): Пол, n (%): male мужской female женский	41 (82) 9 (18)	43 (86) 7 (14)	0.14
Risk factors, n (%): Факторы риска, n (%): smoking курение occupation профессия	39 (78) 3 (6)	38 (76) 2 (4)	0.87
Size, n (%): Размер, n (%): <3 cm <3 см >3 cm >3 см	13 (26) 37 (74)	13 (26) 37 (74)	1.00
Grade, n (%): Степень злокачественности опухоли, n (%): 1 2 3	2 (4.3) 23 (48.9) 22 (46.8)	1 (2.1) 15 (31.9) 31 (66)	0.17
Number of tumor foci, n (%): Число опухолевых очагов, n (%): single единственный multiple множественные	27 (54) 23 (46)	29 (58) 21 (42)	0.69
Stage of tumor, n (%): Стадия опухоли, n (%): Ta T1 carcinoma in situ карцинома in situ	20 (40) 27 (54) 3 (6)	16 (32) 31 (62) 3 (6)	0.69

Note. Here and in tables 2, 3: BCG — bacillus Calmette–Guérin; GEM — gemcitabine.
 Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: BCG — бацилла Кальметта–Герена; GEM — гемцитабин.

Table 2. Efficacy analysis
 Таблица 2. Анализ эффективности

Outcome Исход	BCG group, n (%) Группа BCG, n (%)	GEM group, n (%) Группа GEM, n (%)	Total, n (%) Всего, n (%)	p
Disease free Без рецидива	38 (76)	44 (88)	82 (82)	0.128
Recurrence Рецидив	5 (10)	1 (2)	6 (6)	0.2
Progression Прогрессирование	7 (14)	5 (10)	17 (34)	0.06
Total Всего	50	50	100	

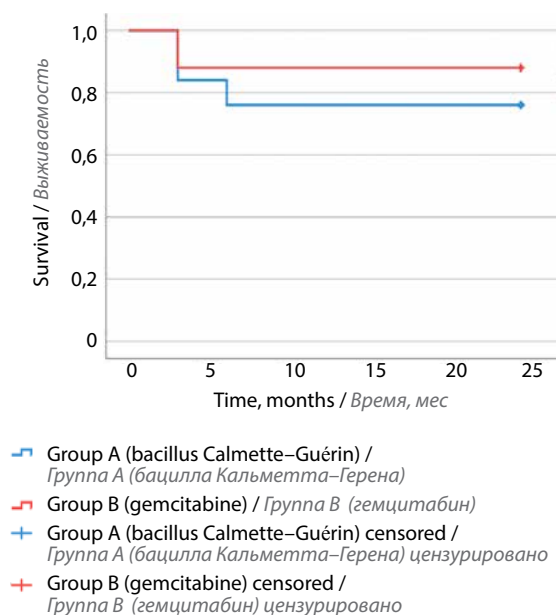


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curve: the median tumor recurrence-free survival time of gemcitabine group was 88 %; while the median tumor recurrence-free survival time of BCG group was 76 %. The mean (SE: 95 % confidence interval) survival time was 20.34 (0.78; 18.8–21.8) months

Рис. 2. Кривая выживаемости Каплана–Майера: медиана числа пациентов без рецидива в группе гемцитабина к концу исследования составила 88 %, в группе BCG – 76 %. Средняя выживаемость (СО; 95 % доверительный интервал) составила 20,34 (0,78; 18,8–21,8) мес

in 5 patients with GEM but 7 with BCG (2 cases after first induction cycle). Considering possible confounding factors, the patients' age, gender, tumor number, tumor diameter, tumor stage, tumor grade and bladder perfusion scheme were included.

Comparison of main adverse reactions and side-effects between the two groups (Table 3). No toxicity (side effects) of both drugs reported in 21 patients in GEM group (42 %) but only in 5 patients in BCG group (10 %). The adverse reactions of the two groups were mainly dysuria, gross hematuria, fever, nausea and vomiting. The most common grade I side effect was dysuria reported in 25 patients in group A (50 %) and in 20 patients in group B (40 %). The incidence of fever and gross hematuria (grade II adverse events) in BCG group was significantly higher than those in GEM group ($p < 0.05$) but grade III adverse events occur only in BCG group. There was no significant difference on the other side-effects (frequency, bladder irritability) between the two groups ($p > 0.05$).

Discussion

Intravesical BCG has been used in the treatment of superficial bladder cancer for more than 30 years, with effectiveness demonstrated in randomized trials. Four meta-

analyses have confirmed its efficacy after TURBT [19–22]. However, at least 40–45 % of patients have residual tumors after initial treatment and 20 % of these are truly refractory [23]. Multiple studies have investigated various intravesical options including MMC, and GEM. The MMC infusions have shown a response rate of 40–50 %, though found to be slightly less efficacious than BCG and less well tolerated with more chemical cystitis and allergic reactions with MMC [24–26]. Though epirubicin was shown to be more beneficial than TURBT alone, it was inferior to adjuvant BCG therapy in the post-TURBT setting [27]. GEM is generally not used as first-line therapy intravesical due to the lack of clinical trial evidence comparing GEM with BCG. Nation-wide shortage of BCG resulted in the widespread use of intravesical GEM in first-line settings. In our present study, we analyzed prospective data to compare the efficacy and toxicity of BCG and GEM. We noted a trend toward better DFS in the GEM group with fewer side effects. Eighty-eight percent of patients remained disease free in the GEM group, compared with 76 % in the BCG group at the end of two years (Table 2). In the GEM group, recurrence occurs without progression but in the BCG group recurrence with progression in 5 patients. Stage progression without recurrence to MIBC in 5 patients with GEM but 7 with BCG. Though numerically more patients benefited from intravesical GEM in our study population including those with high-grade NMIBC. The EAU risk groups and the grade of the tumor were dependently associated with recurrence. This study suggests that GEM could be a potentially important therapeutic option for NMIBC, in the first-line setting. It supports the results of a phase 2 randomized controlled study comparing BCG and GEM by Di Lorenzo et al., which showed significant improvement in DFS and lower recurrence rate with GEM [15] in those who failed initial BCG therapy. A randomized controlled phase 3 trial in the first line setting with a larger number is required to clarify the place of GEM therapy.

In terms of toxicity, intravesical GEM has a favorable toxicity profile that is consistent with earlier research [3]. Five patients in the BCG group (ten percent) and 21 patients in the GEM group (twenty-one percent) did not experience any toxicity (side effects) from either treatment ($p = 0.002$). Overall, patients responded well to GEM, experiencing fewer grade I side effects (dysuria) than with BCG without static significance; however grade II and grade III side effects statistically significant ($p = 0.01, 0.03$; Table 3) respectively, patients experienced less grade II (gross hematuria, fever) with GEM than with BCG and grade III (allergy, BCGosis) side effects only in BCG group rather than GEM (18 % and 0 %) respectively. Those who had BCG were more likely to use antibiotics and interrupt their treatments, two patients experienced systemic BCG infection, necessitating systemic antituberculosis therapy.

Table 3. Side effects analysis

Таблица 3. Анализ побочных явлений

Adverse event Нежелательное явление		BCG group, n (%) Группа BCG, n (%)	GEM group, n (%) Группа GEM, n (%)	p
None Нет		5 (10)	21 (42)	0.002
Grade I Степень I	Dysuria Дизурия	25 (50)	20 (40)	0.32
Grade II Степень II	Fever Лихорадка	9 (18)	0	0.001
	Hematuria Гематурия	13 (26)	9 (18)	
Grade III Степень III	Allergic reaction Аллергическая реакция	7 (14)	0	0.003
	Systemic BCG infection Системная BCG-инфекция	2 (4)	0	
Total Всего		50	50	

Conclusion

In summary, when compared to BCG, GEM had a clinically significantly better toxicity profile and a similar (with a trend towards greater) DFS. Although intravesical BCG is still the preferred first-line adjuvant therapy, GEM may be a viable alternative for individuals who are not candidates for intravesical BCG therapy or who have

experienced a BCG relapse. Due to its improved tolerability and lower incidence of adverse effects, GEM may also be used as a first-line treatment for older patients as well as for individuals who are at a high risk of contracting systemic BCG infection, such as those with immune system disorders or recurrent hematuria. Our results should support and inspire a potential alternative to BCG shortage.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27(3):289–93. DOI: 10.1007/s00345-009-0383-3
- Patton S.E., Hall M.C., Ozen H. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14(3):265–72. DOI: 10.1097/00001622-200205000-00003
- Addeo R., Caraglia M., Bellini S. et al. Randomized phase III trial on gemcitabine *versus* mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 2010;28(4):543–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8199
- Van Lingen A.V., Witjes J.A. Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(10):1371–85. DOI: 10.1517/14712598.2013.824421
- Gandhi N.M., Morales A., Lamm D.L. Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for genitourinary cancer. *BJU Int* 2013;112(3):288–97. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11754.x
- Shelley M.D., Jones G., Cleves A. et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int* 2012;109(4):496–505. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10880.x
- Lamm D.L. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: slow but steady progress. *J Clin Oncol* 2003;21:4259–60. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.099
- Plunkett W., Huang P., Searcy C.E., Gandhi V. Gemcitabine: preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol* 1996;23:3.
- Laufer M., Ramalingam S., Schoenberg M.P. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2003;21:697–703. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.028
- Lorusso V., Pollera C.F., Antimi M. et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Cooperative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1208. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00030-6
- Dalbagni G., Russo P., Bochner B. et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette–Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2729–34. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2720
- Bassi P., De Marco V., Tavolini I.M. et al. Pharmacokinetic study of intravesical gemcitabine in carcinoma in situ of the bladder refractory to Bacillus Calmette–Guérin therapy. *Urol Int* 2005;75(4):309–13. DOI: 10.1159/000089164
- Bartolotti R., Cai T., Gacci M. et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005;66(4):726–31. DOI: 10.1016/j.urology.2005.04.062
- Jones G., Cleves A., Wilt T.J. et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009294. DOI: 10.1002/14651858.CD009294.pub2

15. Di Lorenzo G., Perdona S., Damiano R. et al. Gemcitabine *versus* bacillus Calmette–Guérin after initial bacillus Calmette–Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116(8):1893–900. DOI: 10.1002/cncr.24914
16. Babjuk M., Burger M., Zigeuner R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64(4):639–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003
17. O'Donnell M.A. Practical applications of Intravesical chemotherapy and immunotherapy in high risk patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005;32:121–31. DOI: 10.1016/j.ucl.2005.01.003
18. Miller T.P., Li Y., Getz K.D. et al. Using electronic medical record data to report laboratory adverse events. *Br J Haematol* 2017;177(2):283–6. DOI: 10.1111/bjh.14538
19. Shelley M.D., Kynaston H., Court J. et al. A systematic review of intravesical Bacillus Calmette–Guérin plus transurethral resection *vs* transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001;88(3):209–16. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x
20. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. Intravesical bacillus Calmette–Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumor recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93(4):485–90. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2003.04655.x
21. Han R.F., Pan J.G. Can intravesical Bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006;67(6):1216–23. DOI: 10.1016/j.urology.2005.12.014
22. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette–Guérin *versus* mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169(1):90–5. DOI: 10.1097/00005392-200301000-00023
23. Herr H.W., Dalbagni G. Defining bacillus Calmette–Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169(5):1706–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000062605.92268.c6
24. Soloway M.S. Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 1988;31(3 Suppl):5–16.
25. Gardmark T., Jahnson S., Wahlquist R. et al. Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and Bacillus Calmette–Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int* 2007;99(4):817–20. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06706.x
26. Nissenkorn I., Herrod H., Soloway M.S. Side effects associated with intravesical mitomycin. *J Urol* 1981;126(5):596–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)54642-X
27. Shang P.F., Kwong J., Wang Z.P. et al. Intravesical Bacillus Calmette–Guérin *versus* epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD006885. DOI: 10.1002/14651858.CD006885.pub2

Authors' contributions

All authors were responsible for study conception & design, data collection & analysis. Each of author had carefully read and approved the final manuscript.
Вклад авторов

Все авторы участвовали в разработке концепции и дизайна исследования, сборе и анализе данных. Все авторы внимательно прочитали и одобрили финальный вариант статьи.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The study was performed without external funding.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

REC Faculty of medicine-Helwan university approval No. 32-2021 R.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Одобрение комитета по этике факультета медицины университета Хелвана № 32-2021 R.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Article submitted: 14.02.2024. Accepted for publication: 08.03.2025. Published online: 30.04.2025.

Статья поступила: 14.02.2024. Принята к публикации: 08.03.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Случай лечения местно-распространенного почечно-клеточного рака с наличием опухолевого тромба в нижней полой вене с использованием комбинации пембролизумаб + лenvатиниб

Р.В. Орлова^{1,2}, М.И. Школьник³, М.И. Глузман^{1,2}, О.А. Богомолов³, А.В. Козлов³, С.А. Сидорова³, И.О. Руткин³

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

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

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Марк Игоревич Глузман lok2008@list.ru

В статье представлен клинический случай лечения молодого мужчины с местно-распространенным почечно-клеточным раком с наличием опухолевого тромба в нижней полой вене выше уровня диафрагмы. Благодаря применению нестандартного подхода в виде предоперационного использования современной иммунотаргетной комбинации пембролизумаб + лenvатиниб удалось избежать торакотомного доступа, а также добиться полного патоморфологического регресса опухоли. В качестве обсуждения приведены результаты различных исследований, посвященных неоадьювантной терапии рака почки, в том числе у пациентов с опухолевым тромбозом, и отражены перспективы внедрения данного подхода в клиническую практику.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый тромб нижней полой вены, иммунотаргетная комбинация

Для цитирования: Орлова Р.В., Школьник М.И., Глузман М.И. и др. Случай лечения местно-распространенного почечно-клеточного рака с наличием опухолевого тромба в нижней полой вене с использованием комбинации пембролизумаб + лenvатиниб. Онкоурология 2025;21(1):92–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-92-99>

Clinical case of locally advanced renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus treated with VEGFR-TKI/IO combination pembrolizumab + lenvatinib

R.V. Orlova^{1,2}, M.I. Shkolnik³, M.I. Gluzman^{1,2}, O.A. Bogomolov³, A.V. Kozlov³, S.A. Sidorova³, I.O. Rutkin³

¹City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

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

³A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Mark Igorevich Gluzman lok2008@list.ru

The article presents a clinical case of treatment of a young man with locally advanced renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus above the diaphragm. Due to non-standard neoadjuvant approach of using modern tyrosine kinase inhibitors of VEGFR and immunotherapy (VEGFR-TKI/IO) combination pembrolizumab + lenvatinib, thoracotomy was avoided and complete pathological regression of the tumor was achieved. Various studies on neoadjuvant therapy of kidney cancer including in patients with tumor thrombus are discussed, and the prospects for introducing this approach into clinical practice are described.

Keywords: kidney cancer, tumor thrombus of the inferior vena cava, targeted combination

For citation: Orlova R.V., Shkolnik M.I., Gluzman M.I. et al. Clinical case of locally advanced renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus treated with VEGFR-TKI/IO combination pembrolizumab + lenvatinib. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):92–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-92-99>

Введение

По данным GLOBOCAN, в 2022 г. в мире почечно-клеточный рак (ПКР) занимал 14-е место по распространенности среди онкологических заболеваний [1]. Согласно российской статистике злокачественных новообразований за 2023 г., ПКР находится на 10-м месте [2]. На рак почки приходится 2–3 % всех злокачественных новообразований среди взрослого населения, при этом в 30 % случаев заболевание диагностируется на местнораспространенной или метастатической стадии [3].

Одной из особенностей ПКР, которая встречается у 4–10 % пациентов, является склонность к инвазии в почечную вену и нижнюю полую вену (НПВ) с формированием опухолевого тромба. Распространение опухоли до правого предсердия выявляют примерно у 1 % пациентов [4]. Уровень распространения тромба по венозным сосудам является важным фактором для определения тактики хирургического лечения. Существует целый ряд классификаций опухолевых тромбозов, но наиболее используемая в мире классификация по Мейо (рис. 1):

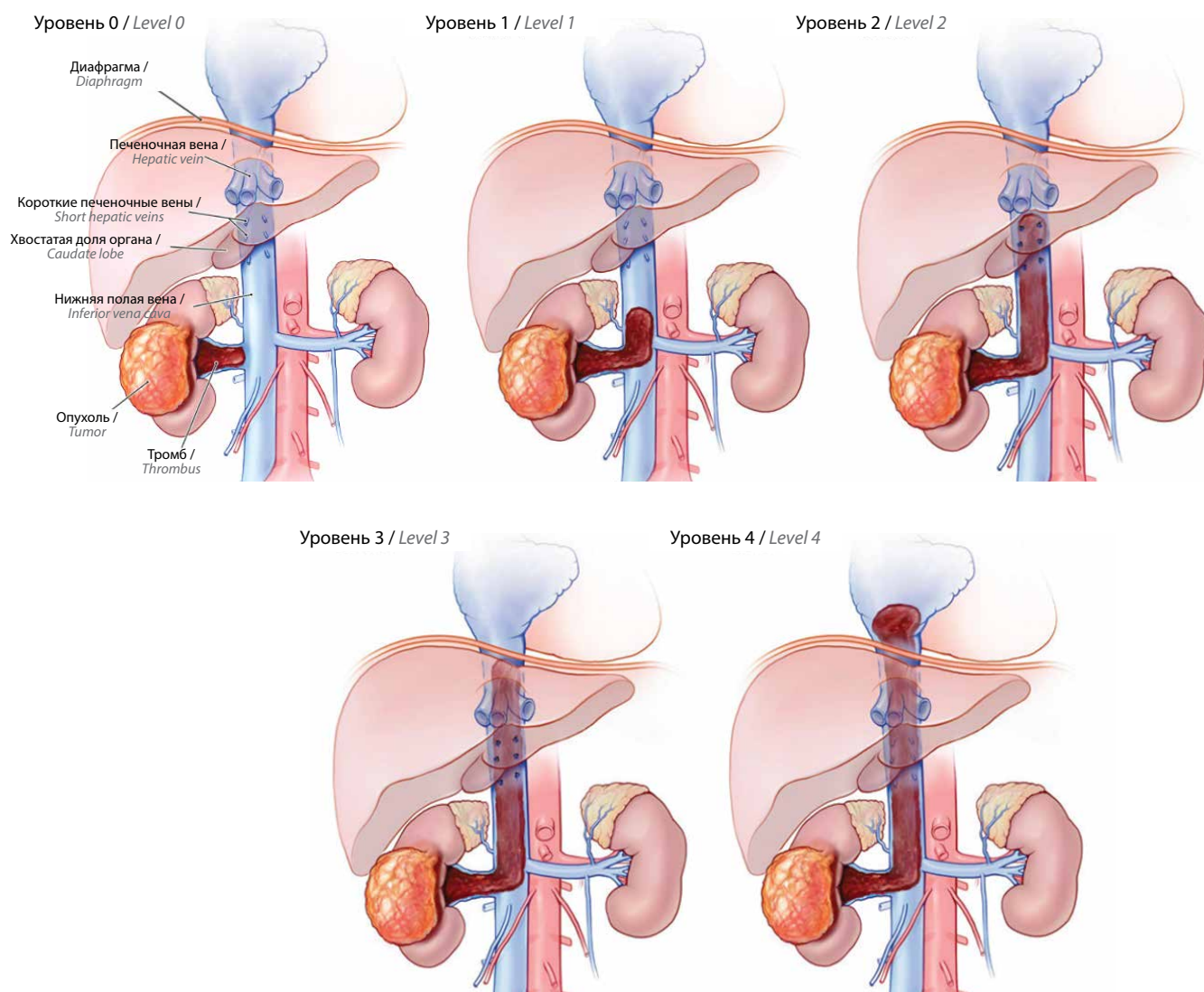


Рис. 1. Классификация опухолевых тромбозов по Мейо
Fig. 1. Mayo classification of tumor thrombus levels

- Уровень 0: опухолевый тромб ограничен почечной веной.
- Уровень 1: опухолевый тромб в пределах НПВ <2 см от места впадения почечной вены в НПВ.
- Уровень 2: опухолевый тромб распространяется в пределах НПВ >2 см выше места слияния почечной вены и НПВ, но остается ниже печеночных вен.
- Уровень 3: опухолевый тромб затрагивает ретропеченочный отдел НПВ. Распространение опухолевого тромба колеблется от уровня главных печеночных вен НПВ до диафрагмы.
- Уровень 4: опухолевый тромб распространяется выше диафрагмы и/или в правое предсердие [5].

Опухолевый тромб является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с ПКР, а уровень тромбоза — независимым предиктором выживаемости [4]. Годовая опухолевоспецифическая выживаемость составляет всего 29 % [6]. Оптимальным вариантом лечения пациентов с тромбозом в НПВ при отсутствии отдаленных метастазов является проведение нефрэктомии и тромбэктомии. Операция в таком случае представляет сложную хирургическую проблему, так как требует междисциплинарного опыта и координации, включая наличие при необходимости сердечно-сосудистой и торакальной хирургической бригады. В качестве 1-й линии противоопухолевой терапии при наличии метастатического процесса в лечении ПКР на сегодняшний день применяются высокоэффективные иммуноонкологические препараты, включающие двойную иммунотерапию и иммунотаргетные комбинации с ингибиторами тирозинкиназ нового поколения [7, 8]. В то же время при наличии локализованной и местнораспространенной опухоли лекарственные опции лечения вносят более чем скромный вклад. На сегодняшний день международные и отечественные клинические рекомендации допускают применение ингибитора контрольных точек иммунитета пембролизума в адъювантном режиме после радикального удаления опухоли почки промежуточного и высокого риска (T2N0M0G4, T3–4NлюбаяM0Gлюбая, TлюбаяN1M0Gлюбая), так как данный подход позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость пациентов на основании результатов исследования KEYNOTE-564 [7–9].

Неoadъювантная терапия не рекомендуется к применению в рутинной клинической практике вне клинических исследований в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические протоколы по данному вопросу [8]. При этом данный подход может способствовать дополнительным преимуществам по сравнению с адъювантным лечением, в частности приводить к уменьшению размера первичной опухоли и, как следствие, к применению малоинвазивной и малотравматичной хирургии, а в ряде случаев — и нефросберегающих техник. Таким образом, больной с местно-распространенным опухолевым процессом

в почке с наличием тромба в НПВ ограничен в хирургическом вмешательстве, а рекомендаций по его системному лечению в настоящее время нет.

Клинический случай

Мужчина, 55 лет, в марте 2023 г. обратился в клинику N с жалобами на периодическое появление примеси крови в моче, тяжесть и дискомфорт в правой поясничной области, общую слабость. При обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (от апреля 2023 г.) были выявлены правосторонний гидроторакс, очаг в S8 правого легкого 7 мм, консолидированные переломы II и III ребер справа. При магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (от апреля 2023 г.) обнаружены опухолевое образование правой почки размером 101 × 75 мм с наличием опухолевого тромба в правой почечной вене с распространением на НПВ вплоть до правого предсердия (уровень 4), наличие свободной жидкости в брюшной полости (около 1100 мл) (рис. 2). Ультразвуковое дуплексное сканирование и доплерография сосудов (от 19.04.2023) показали тромб в НПВ, плотно спаянный со стенками, небольшой пристеночный кровоток в ретропеченочном сегменте, частичное пролабирование верхушки тромба за евстахиеву заслонку, сохранение оттока по почечным венам, отсутствие признаков нарушения проходимости наружных и внутренних подвздошных вен с обеих сторон. В анализах крови отмечался тромбоцитоз $453 \times 10^9/\text{л}$.

В мае 2023 г. пациенту была выполнена биопсия образования с одномоментной аортографией, селективной ангиографией правой почки и химиоэмболизацией микросферами с доксорубицином. По результатам гистологического исследования верифицирован светлоклеточный ПКР. Случай был признан неоперабельным в связи с массивным распространением опухолевого процесса, а также подозрением на наличие метастатического характера поражения легких.

При повторном обследовании по данным КТ (от июня 2023 г.) отмечены уменьшение образования правой почки до 53 × 60 мм, уменьшение диаметра опухолевого тромба в НПВ до 5 см (ранее 6,4 см), полный регресс правостороннего гидроторакса и асцита, очаг в S8 правого легкого без динамики (рис. 3). При оценке прогноза в соответствии со шкалой IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) установлена промежуточная группа с 2 факторами риска — наличие тромбоцитоза в клиническом анализе крови и интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии <1 года.

Было принято решение воздержаться от проведения циторедуктивной нефрэктомии на данном этапе в связи с большой травматичностью предполагаемого хирургического вмешательства, а также купированием клинических симптомов опухоли (прекращение гематурии

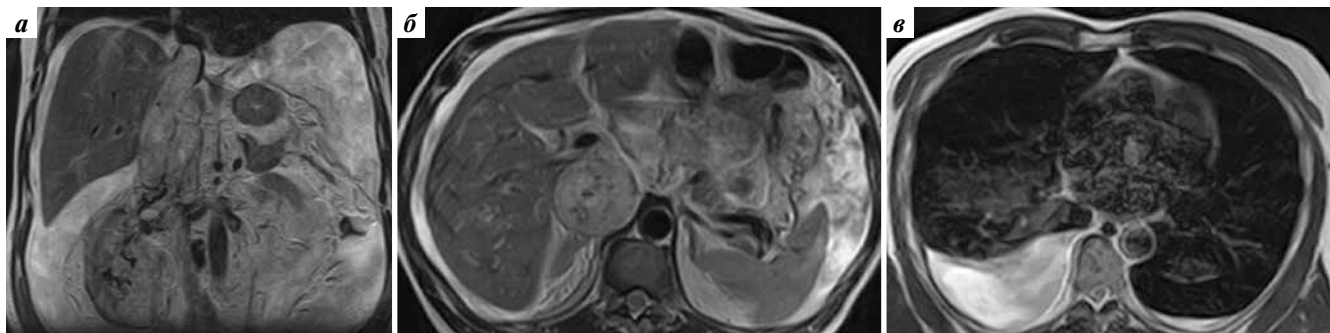


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография (от апреля 2023 г.): а — крупная опухоль правой почки с тромбозом нижней полой вены, фронтальный срез; б — тромб нижней полой вены, поперечный срез; в — правосторонний гидроторакс, поперечный срез

Fig. 2. Magnetic resonance imaging (April 2023): а — large tumor of the right kidney with inferior vena cava thrombus, frontal section; б — inferior vena cava thrombus, transverse section; в — right-sided hydrothorax, transverse section

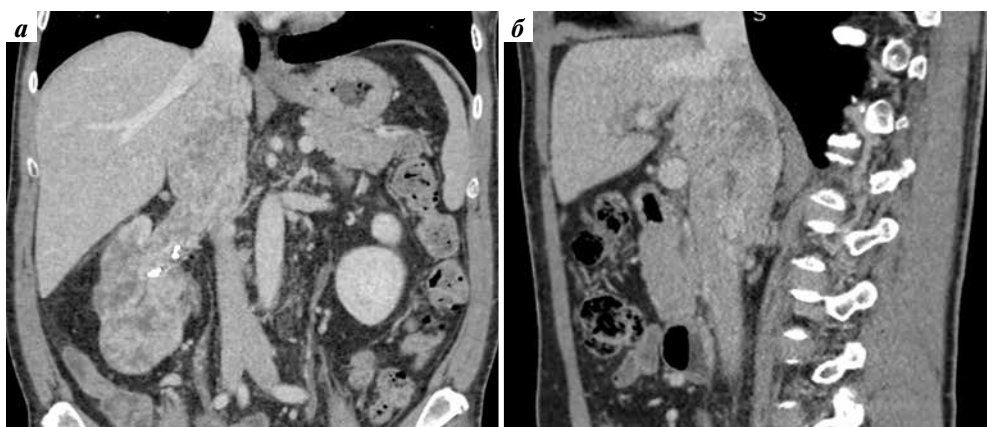


Рис. 3. Компьютерная томография (от июня 2023 г.): а — опухоль правой почки с тромбом, в динамике значительное уменьшение размеров, фронтальный срез; б — визуализация верхушки тромба на уровне впадения печеночных вен в нижнюю полую вену

Fig. 3. Computed tomography (June 2023): а — tumor of the right kidney with thrombus, significant decrease in size, frontal section; б — visualization of the thrombus apex at the level of renal veins entering the inferior vena cava

и болей в поясничной области). В качестве системной терапии была выбрана комбинация леватиноби (20 мг 1 раз в сутки) с пембролизумабом (200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед) как наиболее эффективная в отношении получения частоты объективного ответа по результатам исследования CLEAR [10].

С 15.06.2023 пациент начал получать иммунотаргетную терапию. При первом же контрольном обследовании (от августа 2023 г.) было отмечено дальнейшее уменьшение образования правой почки до 36×46 мм, а также опухолевого тромба не только в диаметре, но и по длине по ходу НПВ. По данным КТ (от ноября 2023 г.) отмечался дальнейший регресс образования правой почки до 28×30 мм (суммарно 50 % от показателя на старте терапии). В S8 правого легкого сохранялся очаг 7 мм без накопления контрастного вещества, вероятно фиброзной природы (рис. 4).

В процессе лечения были зафиксированы нежелательные явления: ладонно-подошвенный синдром I–II степеней, стоматит I степени, диарея I степени, гипотиреоз I степени, которые потребовали применения комплекса

сопроводительных мер, включающих местное использование увлажняющих и кератолитических дерматологических средств, полоскание ротовой полости, периодический прием энтеросорбентов, а также гормонозаместительную терапию L-тироксин в дозе 37,5 мкг/сут. Отмены или редукции дозы леватиноби не потребовалось. Проводимая симптоматическая терапия позволила сохранить общее состояние пациента на высоком уровне, совмещать лечебный процесс с активной трудовой деятельностью и занятиями спортом.

Через 6 мес после начала терапии пациент стал отмечать усиление диарейного синдрома. Количество эпизодов жидкого стула доходило до 10–12 раз в сутки, что привело к потере массы тела на 5 кг, развитию общей слабости и ортостатической гипотензии. На фоне отмены приема леватиноби, а также назначения противодиарейных средств улучшения состояния не последовало. При посеве кала на патогенную флору роста не обнаружено, результат определения токсинов *C. difficile* отрицательный. По данным копрограммы без значимых отклонений от референсных значений, однако концентрация



Рис. 4. Компьютерная томография (от августа 2023 г.): значительное уменьшение размера опухоли почки и тромба (а, б); компьютерная томография (от ноября 2023 г.): продолжающийся частичный регресс опухолевого процесса (в, г)
Fig. 4. Computed tomography (August 2023): significant shrinkage of the kidney tumor and thrombus (а, б); computed tomography (November 2023): continuing regress of the tumor process (в, г)

кальпротектина составила 714,5 мкг/г (норма <50 мкг/г). Данный диарейный синдром был расценен как иммуноопосредованное нежелательное явление, в связи с чем пациенту была отменена терапия пембролизумабом и назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки. Уже через день больной отметил значительное улучшение своего состояния, уменьшилась слабость, появился аппетит, оформленный стул не более 2 раз в день. Далее пациент был переведен на терапию будесонидом 9 мг/сут в течение 1 мес.

При КТ (от января 2024 г.) значимой динамики размеров таргетных очагов не зафиксировано. Результат ультразвукового дуплексного сканирования и доплерографии (от февраля 2024 г.): НПВ сохраняет проходимость, но организованный тромб стенозирует просвет на 70 %, тромботические массы плотно спаяны со стенкой, кровь обтекает тромб по сохраненному свободному просвету вены, верхушка тромба в ретропечечном сегменте незначительно флотирует с током крови.

С учетом купирования иммуноопосредованного нежелательного явления, выраженного регресса первичной опухоли правой почки и опухолевого тромба, отсутствия

убедительных данных о наличии отдаленных метастазов пациенту было рекомендовано завершить противоопухолевую терапию и направить на операцию. В апреле 2024 г. выполнены лапароскопия, мобилизация НПВ, кавотомия, тромбэктомия, лапаротомия, нефрадреналэктомия справа, резекция НПВ, протезирование НПВ, холецистэктомия. Выраженная адгезия опухолевого тромба к стенкам НПВ технически не позволила надежно отделить его от интимы сосуда, что потребовало выполнения резекции и протезирования (рис. 5). Данное обстоятельство было связано, по всей видимости, с применением противоопухолевой терапии. Объем кровопотери составил 150 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент получал инфузионную, антикоагулянтную, противовоспалительную и антибактериальную терапию. Выписан из стационара на 12-й день после операции.

При патоморфологическом исследовании в фрагментах тромба НПВ и ткани почки обнаружены обильные поля светлых клеток с зернистой цитоплазмой среди участков некроза и фиброза с отложением солей кальция и кристаллов холестерина. При иммуногистохимическом

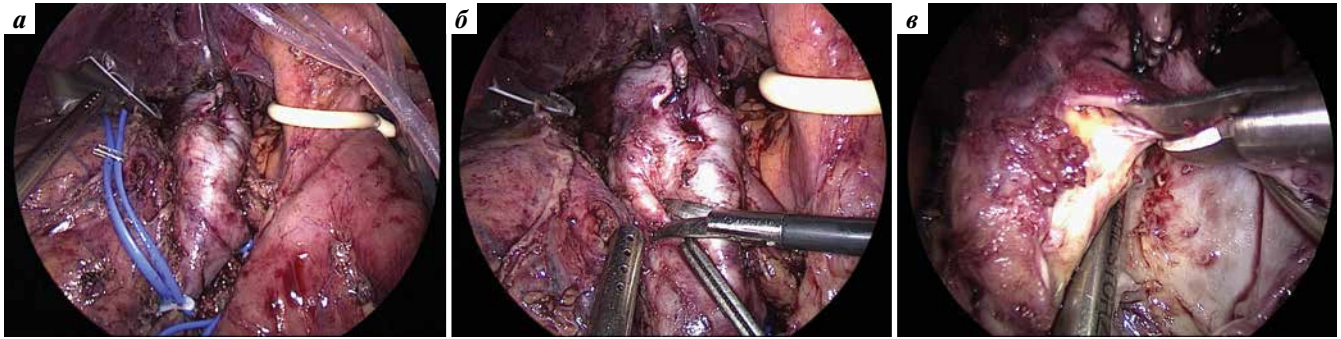


Рис. 5. Интраоперационные фотографии лапароскопического этапа: а — мобилизованный сегмент нижней полой вены; б — момент вскрытия нижней полой вены; в — удаление тромба

Fig. 5. Intraoperative photos of the laparoscopic stage: a — mobilized segment of the inferior vena cava; б — dissection of the inferior vena cava; в — thrombus removal

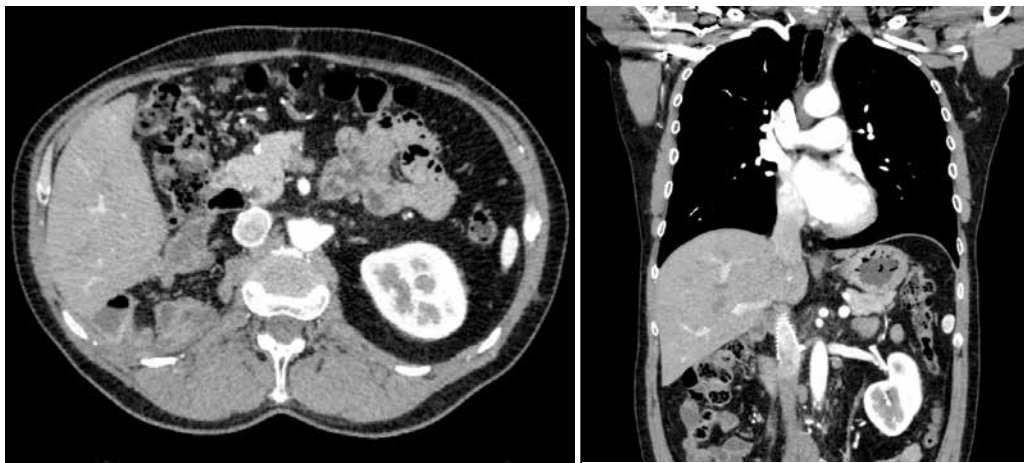


Рис. 6. Компьютерная томография (от декабря 2024 г.): признаков местного рецидива и отдаленных метастазов нет

Fig. 6. Computed tomography (December 2024): no signs of local recurrence and distant metastases

исследовании CD45, CD68 положительны, раpCk, СА IX отрицательны. Заключение: фрагменты тромба и ткань почки с лимфомакрофагальной инфильтрацией, в пределах исследованного материала опухолевые элементы не обнаружены. С учетом пересмотра первичного биопсийного материала установлен полный патоморфологический ответ опухоли.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением. При контрольных обследованиях (от июня и декабря 2024 г.) признаков наличия местного рецидива или отдаленных метастазов не найдено (рис. 6).

Обсуждение

Несмотря на то что результаты исследований по применению неоадьювантного лечения с использованием иммунотерапии и монотерапии ингибиторами тирозинкиназ отрицательны, выдающаяся эффективность иммунотаргетных комбинаций в лечении ПКР метастатических стадий привела к росту интереса изучения данного подхода в предоперационном режиме [11].

В исследовании II фазы NeoAvAx (NCT03341845) оценивалось 12-недельное применение неоадьювантного авелумаба в сочетании с акситинибом у 40 пациентов с локализованным светлоклеточным ПКР высокого риска. Высокий риск был определен как сT1b–T2aN0M0 с IV степенью злокачественности по Фурману, сT2b–T3aN0M0 с G3–4, сT3b–T4N0M0 с любой степенью злокачественности и сТлюбойN1M0 с любой степенью злокачественности. В исследование были включены пациенты с медианой размера опухоли 10,3 (5,6–18,8) см, у 42,5 % из них было выявлено клиническое поражение лимфатических узлов. Среднее уменьшение размера первичной опухоли составило –20 % (от –43,5 до +3,8 %), при этом у 30 % (12/40) пациентов был достигнут частичный регресс. При медиане периода наблюдения 23,5 мес у 67,5 % пациентов не было признаков рецидива заболевания, при этом более высокая безрецидивная выживаемость наблюдалась у пациентов, достигших частичного регресса (83 % оставались без рецидива). Нежелательные яв-

ния соответствовали данной схеме и были ожидаемы и управляемы. У 1 пациента операция была отложена на 3 нед из-за гипотиреоза II степени. У 2 пациентов случились интраоперационное повреждение кишечника и спленэктомия, а у 5 пациентов зарегистрированы послеоперационные осложнения $\geq$ III степени тяжести по классификации Clavien. Исследователи также отметили повышение экспрессии PD-L1 (лиганд программированной клеточной смерти 1) ($p < 0,0001$) и общей плотности CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,01$) в образцах, взятых после хирургического вмешательства, по сравнению с биоптатами, взятыми до лечения. Кроме того, образцы хирургических препаратов пациентов, у которых наблюдался рецидив, имели более низкую общую/внутриэпителиальную и стромальную плотность CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) и внутриэпителиальную плотность CD8⁺CD39⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без рецидива, что указывает на возможную разницу в реализации противоопухолевого иммунитета. В целом результаты исследования NeoAvAx показали целесообразность и многообещающую эффективность иммунотаргетной комбинации в качестве неоадьювантной терапии [12].

В другом исследовании II фазы (NCT03680521) оценивалось применение неоадьювантного ситратиниба (не зарегистрирован в России) в течение 8 нед в сочетании с ниволумабом у 20 пациентов с местнораспространенным светлоклеточным ПКР. Показатель частоты объективного ответа был скромным и составил 11,8 % при среднем уменьшении первичной опухоли на $-13,5$ % (от -33 до 0 %), при этом расчетная 24-месячная безрецидивная выживаемость составила 88 %. Данная комбинация удовлетворительно переносилась без побочных эффектов IV–V степеней, однако у 4 пациентов операция была отложена, причем в 1 случае на 38 дней из-за тиреоидита, связанного с приемом ниволумаба [13].

В исследовании II фазы (NCT04118855) J. Huang и соавт. изучалось применение торипалимаба (не зарегистрирован в России) в течение 12 нед в сочетании с акситинибом у 20 пациентов с местнораспространенным (сT2–T3N0–1M0) светлоклеточным ПКР. Медиана уменьшения первичной опухоли составила $-26,7$ % (от $-40,3$ до -2 %), частота объективного ответа — 45 %, а у 4 пациентов после операции зафиксирован полный патоморфологический ответ. Стоит отметить, что ни у одного из пациентов с полным регрессом по результатам гистологического исследования не был зарегистрирован полный радиологический ответ. При использовании данной комбинации также не отмечалось развития побочных эффектов IV–V степеней тяжести, однако у 1 пациента операция не проводилась из-за ухудшения

общего состояния за счет декомпенсации сопутствующей патологии и у 1 пациента операция была отложена из-за гипергликемии III степени тяжести. При периоде наблюдения 21,3 мес у 4 (20 %) пациентов выявлен рецидив, при этом медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута. По сравнению с пациентами со стабилизацией пациенты с частичным регрессом имели более высокую плотность PD-1⁺-, PD-L1⁺-, PD-1⁺CD8⁺-клеток и макрофагов M1 в опухолевой ткани по результатам биопсии до лечения [14].

В исследовании II фазы (NCT05172440) S. Zhang и соавт. оценивали эффективность 12-недельного применения тиселизумаба (не зарегистрирован в России, ингибитор PD-1, 200 мг внутривенно каждые 3 нед в течение 4 циклов) в сочетании с акситинибом (5 мг перорально 2 раза в день) у 20 пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР высокого риска (сT2a–4 и/или N1, M0). В промежуточном анализе лечения 9 пациентов частота объективного ответа была значительной и составила 55,5 %, а медиана уменьшения первичной опухоли почки составила $-26,3$ % (от -45 до $-12,5$ %). Кроме этого, 1 пациент перешел из нерезектабельного состояния в резектабельное, а у 2 пациентов удалось выполнить резекцию почки вместо изначально запланированной нефрэктомии. Наиболее распространенными побочными эффектами были гипотиреоз, тошнота, рвота, снижение аппетита, утомляемость, диарея, повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы и гематологическая токсичность [15].

В целом можно отметить, что новые иммунотаргетные комбинации демонстрируют многообещающие результаты в качестве неоадьювантного лечения. Однако необходимы более длительные наблюдения и результаты других исследований, которые проводятся в настоящее время, чтобы определить их роль в данном контексте [16].

Заключение

Неоадьювантная терапия является стандартом лечения многих солидных опухолей, но ее роль в терапии местнораспространенного ПКР еще предстоит определить. Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинации пембролизумаба с ленватинибом в уменьшении размера первичной опухоли почки и опухолевого тромба в НПВ, получении полного патоморфологического ответа, переводе нерезектабельного состояния опухоли в резектабельное. Необходимы более масштабные рандомизированные исследования с оценкой долгосрочных результатов иммунотаргетных комбинаций в неоадьювантном режиме у пациентов данной когорты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). 2024. Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&key=total&types=0_1&sort_by=value1 (accessed 03.02.2025).
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Tabbara M.M., González J., Martucci M., Ciancio G. Current approaches in surgical and immunotherapy-based management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Biomedicines* 2023;11(1):204. DOI: 10.3390/biomedicines11010204
4. Kaptein F.H.J., van der Hulle T., Braken S.J.E. et al. Prevalence, treatment, and prognosis of tumor thrombi in renal cell carcinoma. *JACC CardioOncology* 2022;4:522–31. DOI: 10.1016/j.jaccao.2022.07.011
5. Leibovich B.C., Lohse C.M., Cheville J.C. et al. Renal cell carcinoma with inferior vena cava extension: can classification be optimized to predict perioperative outcomes? *Kidney Cancer* 2020;4(2):111–5. DOI: 10.3233/KCA-190070
6. 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
7. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации. Минздрав России, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_4 Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_4 (In Russ.).
8. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и др. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):207–20.
9. Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. et al. Renal cell carcinoma. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):207–20. (In Russ.).
10. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 3.2025). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed February 4, 2025).
11. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
12. Marandino L., Campi R., Amparore D. Neoadjuvant and adjuvant immune-based approach for renal cell carcinoma: pros, cons, and future directions. *Eur Urol Oncol* 2024:S2588–9311(24)00211–6. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.002
13. Bex A., Abu-Ghanem Y., Thienen J.V.V. et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of neoadjuvant avelumab/axitinib in patients (pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) who are at high risk of relapse after nephrectomy (NeoAvAx). *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl. S6):289.
14. Karam J.A., Msaouel P., Haymaker C.L. et al. Phase II trial of neoadjuvant sitravatinib plus nivolumab in patients undergoing nephrectomy for locally advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2023;14(1):2684. DOI: 10.1038/s41467-023-38342-7
15. Huang J., Wang Y., Xu F. et al. Neoadjuvant toripalimab combined with axitinib in patients with locally advanced clear cell renal cell carcinoma: a single-arm, phase II trial. *J Immunother Cancer* 2024;12:e008475. DOI: 10.1136/jitc-2023-008475
16. Zhang S., Ji C., Liu G., Guo H. A phase II study of neoadjuvant tislelizumab and axitinib in patients with locally advanced non-metastatic clear cell renal cell carcinoma (accRCC). *J Clin Oncol* 2024;42(Suppl. S4):420.
17. Qin Q., Tachibana I., Margulis V. et al. A review of neoadjuvant therapy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Cancers* 2025;17(2):312. DOI: 10.3390/cancers17020312

Вклад авторов

Р.В. Орлова, М.И. Школьник: редактирование и критический анализ статьи;
М.И. Глузман: сбор и обработка материала, анализ литературы, написание и редактирование статьи;
О.А. Богомолов, А.В. Козлов, С.А. Сидорова, И.О. Руткин: сбор материала, критический анализ данных.

Authors' contributions

R.V. Orlova, M.I. Shkolnik: editing and critical analysis of the article;
M.I. Gluzman: material collection and processing, literature analysis, article writing and editing;
O.A. Bogomolov, A.V. Kozlov, S.A. Sidorova, I.O. Rutkin: material collection, critical data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>
М.И. Школьник / M.I. Shkolnik: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>
М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>
О.А. Богомолов / O.A. Bogomolov: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>
А.В. Козлов / A.V. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>
С.А. Сидорова / S.A. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0002-6298-9809>
И.О. Руткин / I.O. Rutkin: <https://orcid.org/0000-0002-9018-0433>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 03.03.2025. Принята к публикации: 24.03.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 03.03.2025. Accepted for publication: 24.03.2025. Published online: 30.04.2025.

Опыт реконструкции дефектов промежности кожно-фасциальным лоскутом «лепесток лотоса» после иссечения злокачественных опухолей кожи аногенитальной зоны

М.И. Волкова^{1,2}, Е.В. Черепанова³, Я.В. Гриднева^{1,4}, И.С. Аль-Акел¹

¹Онкологический центр № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное ш., 18А, стр. 7;

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

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

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

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Злокачественные опухоли, поражающие кожу промежности, редки. Наиболее распространенными среди новообразований данной локализации являются плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, меланома и экстрамаммарная болезнь Педжета. Наиболее эффективным методом лечения пациентов с неметастатическими формами этих злокачественных опухолей остается хирургический. Несмотря на относительную техническую простоту радикального удаления пораженной кожи промежности, нередко фактором, ограничивающим возможности оперативного лечения, является сложность устранения образовавшихся дефектов. Одной из методик пластического замещения средних и крупных дефектов после хирургического лечения злокачественных опухолей кожи аногенитальной зоны является использование регионального кожно-фасциального лоскута «лепесток лотоса» (“lotus petal”). В статье приводится описание клинических случаев использования данного метода у 4 пациентов, включая 3 женщин с раком вульвы и мужчину с экстрамаммарной болезнью Педжета.

Ключевые слова: рак вульвы, экстрамаммарная болезнь Педжета аногенитальной локализации, реконструкция, лепесток лотоса, “lotus petal”

Для цитирования: Волкова М.И., Черепанова Е.В., Гриднева Я.В., Аль-Акел И.С. Опыт реконструкции дефектов промежности кожно-фасциальным лоскутом «лепесток лотоса» после иссечения злокачественных опухолей кожи аногенитальной зоны. Онкоурология 2025;21(1):100–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-100-106>

Experience of the perineum defects reconstruction with the fasciocutaneous lotus petal flap after resection of anogenital skin tumors

M.I. Volkova^{1,2}, E.V. Cherepanova³, Ya.V. Gridneva^{1,4}, I.S. Al-Akel¹

¹Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

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

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

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

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Malignant tumors affecting perineum skin are rare. The most common neoplasms of this area are squamous cell carcinoma, melanoma, and extramammary Paget's disease. The most effective treatment for patients with nonmetastatic types of these malignant tumors is surgery. Despite relative technical simplicity of radical resection of the affected skin, the difficulties of defects reconstruction often limits the possibilities of surgical treatment. One of the techniques for replacement of medium-sized and large defects after surgical treatment of anogenital skin tumors is the use of regional fasciocutaneous lotus petal flap. The article presents descriptions of clinical cases of this technique using in 4 patients including 3 women with vulvar cancer and a man with extramammary Paget's disease.

Keywords: vulvar cancer, anogenital extramammary Paget's disease, reconstruction, lotus petal

For citation: Volkova M.I., Cherepanova E.V., Gridneva Ya.V., Al-Akel I.S. Experience of the perineum defects reconstruction with the fasciocutaneous lotus petal flap after resection of anogenital skin tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):100–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-100-106>

Злокачественные опухоли, поражающие кожу промежности, редки. Наиболее распространенными среди новообразований данной локализации являются плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, меланома и экстрамаммарная болезнь Педжета. Наиболее эффективным методом лечения пациентов с неметастатическими формами этих злокачественных опухолей остается хирургический [1]. Несмотря на относительную техническую простоту радикального удаления пораженной кожи промежности, нередко фактором, ограничивающим возможности оперативного лечения, является сложность устранения образовавшихся дефектов.

Прямое закрытие раны не всегда возможно в связи с сильным натяжением тканей и деформацией промежности, особенно в области уретры, влагалища и ануса. Заживление вторичным натяжением ассоциировано с рисками инфицирования и нарастания размеров дефекта, что увеличивает сроки до старта адъювантной терапии, а также приводит к формированию рубцов, уменьшающих эластичность кожи промежности и имеющих неэстетичный вид [2]. Для снижения риска послеоперационных осложнений, сокращения сроков реконвалесценции и улучшения косметических результатов хирургического лечения опухолей кожи промежности используется ряд методов пластического замещения послеоперационных дефектов местными,

региональными, а также перемещенными на питающей ножке и свободными дистантными лоскутами [3]. Выбор метода реконструкции должен осуществляться индивидуально, с учетом локализации, размеров, формы и глубины послеоперационной раны, возможных локализаций рецидивов опухоли, планируемого адъювантного лечения и индивидуальных особенностей пациентов.

Одной из популярных методик пластического замещения средних и крупных дефектов после хирургического лечения злокачественных опухолей кожи аногенитальной зоны является использование регионального кожно-фасциального лоскута «лепесток лотоса» (“lotus petal”), кровоснабжаемого перфорантными ветвями внутренней половой артерии и нижней ягодичной артерии, а также неперфорантными ветвями нижней ягодичной артерии. Впервые концепция формирования лоскутов вокруг аногенитальной зоны была предложена С.Е. Норта в 1973 г. [4]. Как таковой лоскут «лепесток лотоса» для устранения вульво-вагинальных дефектов был разработан N.W. Yui и N.S. Niranjan (1996) [5]. Кожно-фасциальный лоскут в форме лепестка, обращенного основанием к средней перинеальной линии и соответствующего по размеру параметрам дефекта, выкраивается и поднимается с идентификацией и сохранением перфорантных сосудов в его основании,

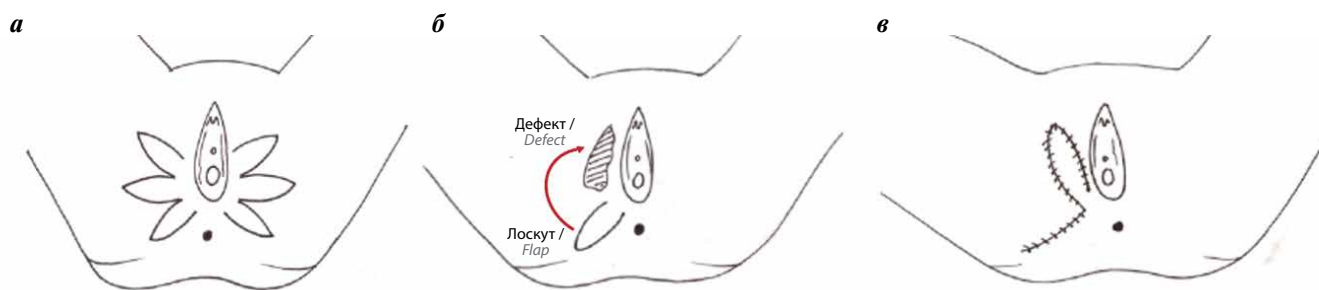


Рис. 1. Зоны забора кожно-фасциальных лоскутов «лепесток лотоса» (а). Направление ротации изолированного лоскута на питающей ножке (б). Окончательный вид реконструкции дефекта (в)

Fig. 1. Zones of fasciocutaneous lotus petal flap collection (a). Direction of isolated pedicled flap rotation (b). Final appearance of defect reconstruction (v)

ротуруется и перемещается в зону укрываемой поверхности. Расположение осей, по которым лоскут может быть ротирован в сторону дефекта, напоминает форму цветка лотоса, что и определило название методики. Развитая сеть сосудов по средней перинеальной линии [6] дает возможность использовать сопоставимые по размеру с площадью промежности кожно-фасциальные лоскуты из медиальной поверхности бедра и прилежащей перинеальной области от ягодичной до паховой складки, сохраняя кровоток, достаточный для выживания перемещенных тканей (рис. 1). Согласно данным литературы, лоскут по типу «лепестка лотоса» чаще всего используется у пациенток с раком вульвы, демонстрирует высокую жизнеспособность и обеспечивает хорошие результаты в отношении частоты осложнений, в том числе — со стороны донорского участка, в ряде случаев позволяет сохранить чувствительность кожи и имеет эстетичный вид [7–16].

В данной публикации приводится описание клинических случаев использования данного метода у 4 пациентов, включая 3 женщин с раком вульвы и мужчину с экстрамаммарной болезнью Педжета.

Клинический случай 1

Пациентка В., 62 года, поступила с диагнозом: рецидив рака вульвы после хирургического лечения в объеме вульвэктомии, дистанционной лучевой терапии с неполным эффектом, продолженный рост опухоли. При осмотре определяется неправильной формы, частично изъязвленный, контактно-кровотокающий, покрытый фибрином дефект резко уплотненной кожи в зоне послеоперационного рубца и слизистой оболочки в области наружного отверстия уретры, циркулярно распространяющийся на преддверие влагалища и нижнюю треть его передней стенки на протяжении 2 см, а также перианальную область слева. Кожа внутренней поверхности бедер атрофична, уплотнена вследствие ранее проведенной лучевой терапии. При обследовании, включавшем компьютерную томографию (КТ) органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и органов таза

с контрастным усилением, регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

Пациентке выполнено хирургическое удаление рецидивной опухоли, включавшее широкое иссечение кожи с подлежащей клетчаткой, слизистой с наружным отверстием уретры, резекцию передней стенки влагалища, с отступом от визуально измененных тканей на 0,5–1,5 см. Для замещения дефекта использованы двухсторонние кожно-фасциальные лоскуты в виде нижних «лепестков лотоса». Сформировано наружное отверстие уретры, фиксировано отдельными узловыми швами к медиальным поверхностям лоскутов и краю резекции передней стенки влагалища. Гистологически подтвержден продолженный рост плоскоклеточного рака вульвы, клеток опухоли по краю хирургического разреза не выявлено. Заживление раны первичным натяжением. Отмечено незначительное расхождение краев раны на протяжении 1 см, не потребовавшее наложения вторичных швов (рис. 2).

При наблюдении в течение 12 мес пациентка жива без признаков местного рецидива, мочу удерживает.

Клинический случай 2

Пациентка В., 67 лет, поступила с диагнозом: плоскоклеточный рак вульвы T2N2M0. При осмотре определяется массивная частично изъязвленная инфицированная опухоль 15 × 8 × 7 см, исходящая из большой половой губы слева, распространяющаяся на малые половые губы, преддверие и нижнюю треть передней стенки влагалища, наружное отверстие уретры. При КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и органов таза с контрастным усилением визуализируется увеличенный до 6 см паховый лимфатический узел справа, отдаленных метастазов не выявлено.

Пациентке выполнена двухсторонняя паховая лимфаденэктомия, вульвэктомия, иссечение наружного отверстия уретры, резекция передней стенки влагалища, с отступом от визуально измененных тканей на 1,0–2,5 см. Интраоперационно выявлены гнойное расплавление мягких тканей правой паховой области, формирование свища между первичной опухолью и увеличенным лимфа-



Рис. 2. Рецидив рака вульвы (а). Вид раны после широкого иссечения рецидива рака вульвы и разметки лоскутов в виде нижнего «лепестка лотоса» (б). Финальный вид раны (в). Вид раны через 4 нед после операции (г)
Fig. 2. Recurrent vulvar cancer (a). Appearance of the wound after wide excision of vulvar cancer recurrence and mapping of inferior lotus petal flaps (б). Final appearance of the wound (в). Appearance of the wound 4 weeks after surgery (г)



Рис. 3. Рак вульвы (а). Вид раны после вульвэктомии разметки лоскутов в виде среднего «лепестка лотоса» (б). Финальный вид раны (в)
Fig. 3. Vulvar cancer (a). Appearance of the wound after vulvectomy and mapping of medial lotus petal flaps (b). Final appearance of the wound (c)

тическим узлом. Произведено иссечение инфицированных тканей и свищевого хода. В связи с критическими размерами дефекта выполнено его первичное пластическое замещение с использованием двухсторонних кожно-фасциальных лоскутов по типу средних «лепестков лотоса». Сформировано наружное отверстие уретры. Гистологически подтвержден плоскоклеточный рак вульвы с метастазами в 3 паховых лимфатических узлах справа, клеток опухоли по краю хирургического разреза не выявлено. Послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны, при этом некроза лоскутов не отмечено. Полное заживление на фоне антибактериальной терапии — через 12 нед (рис. 3).

Адьювантная терапия не проведена из-за медленно-го заживления послеоперационной раны. При наблюдении в течение 9 мес пациентка жива без признаков местного рецидива, мочу удерживает.

Клинический случай 3

Пациентка В., 71 год, поступила с диагнозом рецидива плоскоклеточного рака вульвы после вульвэктомии. При осмотре определяется частично изъязвленный покрытый фибрином контактно-кровотокающий дефект кожи в зоне послеоперационного рубца, распространяющийся на область наружного отверстия уретры, преддверие

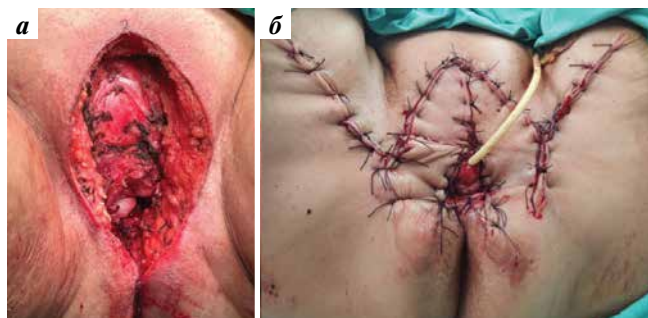


Рис. 4. Вид раны после широкого иссечения рецидива рака вульвы (а). Финальный вид раны после замещения дефекта кожно-фасциальными лоскутами в виде верхнего «лепестка лотоса» (б)
Fig. 4. Appearance of the wound after wide excision of vulvar cancer recurrence (a). Final appearance of the wound after defect reconstruction using superior fasciocutaneous lotus petal flap (b)

влагалища и нижнюю треть его передней стенки. При КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и органов таза с контрастным усилением регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

Пациентке выполнено широкое иссечение кожи, пораженной опухолью, с подлежащей клетчаткой, слизистой с наружным отверстием уретры, резекция передней стенки влагалища, с отступом от визуально измененных тканей на 0,5–2,0 см. Для замещения дефекта использованы двухсторонние кожно-фасциальные лоскуты по типу верхних «лепестков лотоса». Сформировано наружное отверстие уретры. Гистологически подтвержден продолженный рост плоскоклеточного рака вульвы, клеток опухоли по краю хирургического разреза не выявлено. Заживление раны первичным натяжением. Отмечено расхождение краев раны в зоне фиксации левого лоскута к стенке резецированного влагалища на протяжении 5 мм, не потребовавшее наложения вторичных швов (рис. 4).

При наблюдении в течение 6 мес пациентка жива без признаков местного рецидива, мочу удерживает.

Клинический случай 4

Пациент Т., 72 года, поступил с диагнозом: местный рецидив экстрамаммарной болезни Педжета аногенитальной локализации. Клинически значимое сопутствующее заболевание — атеросклероз аорты и ее ветвей, осложнившийся двумя ранее перенесенными ишемическими инсультами головного мозга и синдромом Лериша. При осмотре на коже мошонки с переходом на кожу полового члена и паховой складки слева определяются плоские пятна и сливные папулы красного цвета на общей площади около 8 см².

Иссечена измененная кожа, отступая от видимого края пятнисто-папулезных изменений на 2,5 см. Срочное гистологическое исследование хирургического края выявило опухолевые клетки по краю резекции визуально неизменной кожи полового члена. Выполнена дополнительная резекция кожи указанной области с контролем состояния края резекции при срочном гистологическом исследовании, подтвердившем радикальность вмешательства. После предварительного измерения дефекта и разметки кожи внутренней поверхности правого бедра

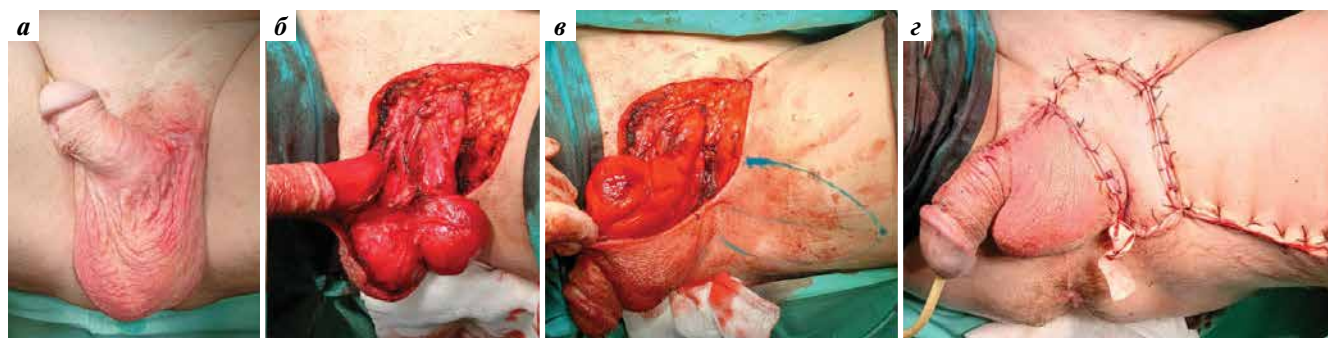


Рис. 5. Рецидив экстрамаммарной болезни Педжета аногенитальной области (а). Вид раны после широкого иссечения рецидивной опухоли (б). Вид раны после частичного закрытия дефекта местными тканями и разметки лоскута в виде среднего «лепестка лотоса» (в). Финальный вид раны (г)

Fig. 5. Recurrence of anogenital extramammary Paget's disease (a). Appearance of the wound after wide excision of recurrent tumor (б). Appearance of the wound after partial defect reconstruction using local tissues and middle lotus petal flap (в). Final appearance of the wound (г)

выкроен лоскут по типу среднего лепестка, ротирован и фиксирован в зоне дефекта (рис. 5). Гистологически подтвержден рецидив болезни Педжета. Послеоперационный период осложнился острым некрозом паховой части лоскута на 14-е сутки, что потребовало иссечения некротизированных тканей на площади 3 см². Заживление раны вторичным натяжением в течение 3 мес.

Обсуждение

Дефекты после широкого иссечения опухолей кожи аногенитальной зоны разнообразны по форме, локализации и глубине, что диктует необходимость индивидуального планирования метода их закрытия. Для укрывания небольших дефектов обычно используются перемещенные или ротационные лоскуты, подвижность которых достаточна для адекватного замещения тканей с сохранением чувствительности кожи. Для замещения крупных дефектов, образующихся после экзентераций, подходят кожно-мышечные лоскуты, включая вертикальные и поперечные лоскуты прямой мышцы живота или тонкой мышцы, поскольку они обеспечивают возможность заполнения пространства под диафрагмой таза, а также покрытия поверхности кожей. Однако подобные лоскуты слишком громоздки для использования после локальных иссечений тканей промежности, а также требуют реконструкции донорской зоны, создавая предпосылки для развития осложнений и образования дополнительного косметического дефекта. В ряде случаев для замещения средних и крупных послеоперационных ран реконструктивным требованиям соответствует региональный кожно-фасциальный лоскут «лепесток лотоса». Данная методика, исходно разработанная для реконструкции вульво-вагинальных дефектов [5], является универсальной и может быть использована у пациентов обоих полов после иссечения опухолей кожи промежности.

В связи с наличием густой сети перфорантных сосудов вблизи средней перинеальной линии для фор-

мирования лоскутов могут использоваться ткани внутренней поверхности бедра от ягодичной до паховой складки. Выбор между нижним (ягодичным), средним и верхним (паховым) лепестками, прежде всего, осуществляется на основании геометрической формы и локализации дефекта, поскольку угол ротации должен позволить избежать заломов лоскута в точке поворота. При одномоментном выполнении паховой лимфодиссекции, во время которой, как правило, перевязываются ветви наружных половых артерий желательнее использовать нижний (ягодичный) лоскут. В нашем клиническом случае I на выбор зоны забора донорских тканей также повлияло наличие постлучевых изменений кожи медиальной поверхности бедра. Следует отметить, что при использовании нижнего (ягодичного) «лепестка лотоса» послеоперационный рубец совпадает с ягодичной складкой, что обеспечивает хороший косметический результат.

После выбора места забора лоскута при выполнении разметки кожных разрезов важно принимать во внимание не только длину и ширину, но и глубину дефекта. При использовании двухсторонних лоскутов их ширина должна соответствовать расстоянию от средней линии дефекта до его края, измеренного гибкой линейкой, дающей возможность учитывать истинную протяженность замещаемой ткани. Длина лоскута должна быть равна длине дефекта. После разметки следует убедиться, что донорские участки закрываются прямым сопоставлением тканей без значимого натяжения.

Ключевой задачей при формировании лоскута являются идентификация и сохранение перфорантных сосудов. С этой целью после выбора подходящего лоскута и разметки его размеров, соответствующих дефекту, сначала выполняется разрез кожи, подкожной клетчатки и подлежащей фасции с одной стороны с сохранением входящих в основание лоскута перфорантных сосудов, идущих от средней линии проме-

ности. Затем лоскут поднимается, изолируется на питающей ножке, ротируется, укладывается и фиксируется в зоне дефекта. S.K. Warrieg и соавт. (2004) предложили использовать только поверхностный листок фасции без визуализации перфорантных сосудов, что, по мнению авторов, позволяет сделать лоскут тоньше и подвижнее [7].

Хорошее кровоснабжение лоскута «лепесток лотоса» позволяет использовать как туннельный, так и прямой ротационный методы его перемещения в зону дефекта. Мы применяли прямую ротацию во всех случаях. По данным P.A. Argenta и соавт. (2013), располагающих опытом 59 операций по реконструкции тканей промежности с применением «лепестка лотоса» при различных заболеваниях, существенных различий в результатах между прямой ротацией и туннельным методом нет. Авторы отдают предпочтение туннельной методике у пациентов с низким нутритивным статусом, поскольку некроз прямого ротационного лоскута оставляет большой дефект. Туннельное перемещение лоскута может привести к формированию временного выпячивания тканей под «мостом» и не требует дополнительного лечения [8].

Большинство авторов отмечают универсальность, техническую простоту и хорошие результаты использования лоскута «лепесток лотоса». В описанных сериях, включивших от 1 до 59 наблюдений, интраоперационных осложнений не отмечено. Частота незначительного расхождения швов, не требующего дополнительных вмешательств, колеблется от 0 до 25 %, частичные некрозы лоскутов регистрируются у 0–27 % больных, полные некрозы – у 0–4 % пациентов [7–16]. Повторные операции требуются в 0–36 % случаев. Недержание мочи у женщин описано в 1 из 8 наблюдений из серии S.K. Warrieg и соавт. [7]. Эти данные соответствуют нашим результатам: у 2 наших пациенток отмечалось незначительное расхождение краев раны, у пациента с тяжелым атеросклерозом зарегистрирован частичный некроз лоскута, потребовавший повторной операции, в 1 случае у больной с инфицированной опухолью развилось нагноение раны, что не привело к потере лоскута. Z. Vuja (2024), описавшему замещение дефекта промежности лоскутом в виде «лепестка лотоса» у пациентки с некротизирующим фасциитом, также удалось сохранить лоскут с хорошими отдаленными результатами, несмотря на нагноение раны и выпол-

нение 3 повторных операций [15]. Три наших пациентки удерживают мочу после операции.

Согласно систематическому обзору литературы, частота осложнений при использовании вульво-перинеальной реконструкции лоскутом «лепесток лотоса» колеблется от 0 до 69,9 % с преобладанием нежелательных явлений со стороны участка-реципиента по сравнению с донорской областью (26,0 и 4,5 % соответственно). Вертикальный лоскут прямой мышцы живота оказался ассоциирован с большей частотой осложнений (0–85,7 %) как в реципиентной, так и в донорской зонах (37,1 и 17,8 % соответственно) [16].

Таким образом, кожно-фасциальный лоскут в виде «лепестка лотоса» является жизнеспособным и универсальным вариантом для закрытия средних и крупных дефектов после иссечения опухолей кожи аногенитальной зоны. Независимо от конкретной конструкции, лоскут кровоснабжается не только перфорантными ветвями внутренней половой артерии, но и перфорантными ветвями нижней ягодичной артерии и перфорантами, исходящими из нижней ягодичной артерии и проходящими через большую ягодичную мышцу. Это дает хирургу возможность маневра в оптимизации реконструктивного этапа как на донорских, так и на дефектных участках [17]. При отсутствии необходимости замещения большого объема тканей кожно-фасциальные лоскуты обеспечивают более адекватную толщину покрытия вульвы и промежности, чем кожно-мышечные лоскуты. Конечно, для вульво-перинеальной реконструкции могут использоваться разнообразные перемещенные лоскуты, включая ягодичный [18], бедренно-половой [19] и перемещенный лоскут V-Y [20]. Тем не менее, лоскут в виде «лепестка лотоса», особенно нижний (ягодичный), лучше всего соответствует естественной анатомической складке на донорском участке, что приводит к наиболее эстетичному закрытию участка забора тканей. Кроме того, «лепесток лотоса» может быть сформирован на некотором расстоянии от края резекции даже после широкого иссечения, что позволяет использовать его в случаях, когда проксимальные основания потенциального лоскута удалены [21]. Частота осложнений со стороны донорской зоны минимальна. Полные некрозы лоскута регистрируются редко. В случаях частичного некроза лоскута допустимо консервативное лечение с помощью ухода за раной; также можно рассмотреть повторные операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Carr D., Pootrakul L., Harmon J., Trotter S. Cutaneous malignancies of the perineum. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58(1):158–71. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000079
2. Del Pino A., Abcarian H. The difficult perineal wound. *Surg Clin North Am* 1997;77(1):155–74. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70537-5
3. Mughal M., Baker R.J., Muneer A., Mosahebi A. Reconstruction of perineal defects. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95(8):539–44. DOI: 10.1308/rcsann.2013.95.8.539
4. Horton C.E., Adamson J.E., Mladick R.A. et al. Flaps of the genital area. In: *Plastic and reconstructive surgery of the genital area*. Ed.: C.E. Horton. Boston, MA: Little, Brown, 1973.
5. Yii N.W., Niranjana N.S. Lotus petal flaps in vulvo-vaginal reconstruction. *Br J Plast Surg* 1996;49(8):547–54. DOI: 10.1016/s0007-1226(96)90132-0
6. Manhot C. The cutaneous arteries of the human body. Translated by Ristic J. and Morain W.D. New York: Springer-Verlag, 1983.
7. Warrier S.K., Kimble F.W., Blomfield P. Refinements in the lotus petal flap repair of the vulvo-perineum. *ANZ J Surg* 2004;74(8):684–8. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03119.x
8. Argenta P.A., Lindsay R., Aldridge R.B. et al. Vulvar reconstruction using the “lotus petal” fascio-cutaneous flap. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):726–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.030
9. Bodin F., Weitbruch D., Seigle-Murandi F. et al. Vulvar reconstruction by a “supra-fascial” lotus petal flap after surgery for malignancies. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):610–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.029
10. Sawada M., Kimata Y., Kasamatsu T. et al. Versatile lotus petal flap for vulvoperineal reconstruction after gynecological ablative surgery. *Gynecol Oncol* 2004;95(2):330–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.038
11. Ragoowansi R., Yii N., Niranjana N. Immediate vulvar and vaginal reconstruction using gluteal fold flap: long-term results. *Br J Plast Surg* 2004;57(5):406–10. DOI: 10.1016/j.bjps.2004.02.022
12. Salgarello M., Farallo E., Barone-Adesi L. et al. Flap algorithm in vulvar reconstruction after radical, extensive vulvectomy. *Ann Plast Surg* 2005;54(2):184–90. DOI: 10.1097/01.sap.0000141381.77762.07
13. Buda A., Confalonieri P.L., Rovati L.C. et al. Tunnelled modified lotus petal flap for surgical reconstruction of severe introital stenosis after radical vulvectomy. *Int J Surg Case Rep* 2012;3(7):299–301. DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.03.024
14. Roda J.L.H., Abella J.A.L., Maazouzi Y. et al. Vulvar reconstruction in vulvar cancer: “lotus petal” suprafascial flap. *Gynecol Surg* 2016;13:51–5.
15. Buja Z. Lotus petal flap reconstruction of labia major and perineum after necrotizing fasciitis infection: a case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2024;12:2050313X241242593. DOI: 10.1177/2050313X241242593
16. Hellings J., Rots M., Werker P.M.N., Stenekes M.W. Lotus petal flap and vertical rectus abdominis myocutaneous flap in vulvoperineal reconstruction: a systematic review of differences in complications. *J Plast Surg Hand Surg* 2021;55(2):67–82. DOI: 10.1080/2000656X.2020.1828902
17. Hashimoto I., Murakami G., Nakanishi H. et al. First cutaneous branch of the internal pudendal artery: an anatomic basis for the so-called gluteal fold flap. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2001;78(1):23–30. DOI: 10.2535/ofaj1936.78.1_23
18. Ogino M., Sakamoto T., Inoue J. et al. Reconstruction of surgical defects using the gluteus maximus myocutaneous flap following radical vulvectomy. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1992;18(1):23–9. DOI: 10.1111/j.1447-0756.1992.tb00295.x
19. Gleeson N.C., Baile W., Roberts W.S. et al. Pudendal thigh fasciocutaneous flaps for vaginal reconstruction in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):269–74. DOI: 10.1006/gyno.1994.1209
20. Giannini A., Donato V.D., D’Oria O. et al. The V-Y gluteal fold advancement flap: outcomes following radical surgery for vulvar malignancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152(3):421–4. DOI: 10.1002/ijgo.13430
21. Wee J.T., Joseph V.T. A new technique of vaginal reconstruction using neurovascular pudendal-thigh flaps: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1989;83(4):701–9. DOI: 10.1097/00006534-198904000-00018

Вклад авторов

Все авторы внесли равный вклад в сбор клинического материала и написание текста статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to clinical material collecting and article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 16.12.2024. Принята к публикации: 03.03.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 16.12.2024. Accepted for publication: 03.03.2025. Published online: 30.04.2025.

Органосохраняющее лечение рака почки на фоне аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек

А.М. Пожарицкий, А.И. Ролевич, Л.Н. Суслов, А.Н. Рябчевский

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, п. Лесной, 2

Контакты: Александр Михайлович Пожарицкий djshema46@gmail.com

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек занимает 1-е место по распространенности среди наследственных заболеваний почек, однако сочетание данной патологии с почечно-клеточным раком является достаточно редким клиническим наблюдением. Главным методом лечения в подобной ситуации является нефрэктомия. В статье представлен клинический случай пациента 69 лет с диагнозом рака левой почки pT1bN0M0, I стадия, на фоне аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и хронической болезни почек. По причине выраженной сопутствующей патологии почек пациенту в ноябре 2024 г. выполнено органосохраняющее хирургическое лечение в объеме резекции левой почки с фенестрацией и иссечением почечных кист. Течение раннего и позднего послеоперационных периодов без осложнений и с сохранением почечной функции.

Ключевые слова: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, светлоклеточный почечно-клеточный рак, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Пожарицкий А.М., Ролевич А.И., Суслов Л.Н., Рябчевский А.Н. Органосохраняющее лечение рака почки на фоне аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Онкоурология 2025;21(1):107–11.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-107-111>

Organ-sparing treatment of kidney cancer in the context of autosomal dominant polycystic kidney disease

A.M. Pozharytski, A.I. Rolevich, L.N. Suslov, A.N. Ryabcheuski

N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; 2 Lesnoy Minsk District 223040, Republic of Belarus

Contacts: Aliaksandr Mikhailovich Pozharytski djshema46@gmail.com

Autosomal dominant polycystic kidney disease is the most common hereditary kidney disease, but the combination of this pathology with renal cell carcinoma is a rare clinical observation. The main treatment method in this situation is nephrectomy. The article presents a clinical case of a 69-year-old patient diagnosed with left kidney cancer pT1bN0M0, stage I with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic kidney disease. Due to severe concomitant kidney pathology, the patient underwent organ-preserving surgery in November of 2024 which included resection of the left kidney with fenestration and excision of renal cysts. The early and late postoperative periods were uneventful with preservation of renal function.

Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease, clear cell renal cell carcinoma, organ-sparing treatment

For citation: Pozharytski A.M., Rolevich A.I., Suslov L.N., Ryabcheuski A.N. Organ-sparing treatment of kidney cancer in the context of autosomal dominant polycystic kidney disease. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):107–11. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-107-111>

Введение

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) является самым распространенным наследственным заболеванием почек с частотой встречаемости 1:1000–2500 человек, проявляющим клиническую симптоматику в среднем после 40 лет и приводящим к терминальной хронической почечной недостаточности после 60 лет. Аутосомный вариант болезни связан с мутацией гена *PKD-1*, закодированного в хромосоме 16, что приводит к цилиопатии из-за дефицита белка полицистина 1 и избыточной пролиферации афункционального эпителия, выстилающего стенки кист [1]. Кроме этого, отдельно выделяют аутосомно-рецессивный вариант почечного поликистоза, возникающего при мутации

гена *PKHD-1*, закодированного в хромосоме 6, вследствие чего наблюдаются дефицит белка фиброцистина и образование множества мельчайших кист интрапаренхиматозно. Встречается данный вариант болезни в 100 раз реже, клинические проявления начинаются уже с рождения (артериальная гипертензия, нарушение азотистого обмена) и провоцируют терминальную хроническую почечную недостаточность к 20 годам [2].

В 1888 г. французским анатомом F. Lejars дано подробное описание почечного поликистоза, а уже в 1934 г. авторами Walters и Braasch выдвинуто предположение об АДПБП как о предрасполагающем факторе развития почечно-клеточного рака [3]. Тем не менее до сих пор данная теория подвергается большой критике ввиду малого количества клинических наблюдений [4, 5]. Связано это и со сложностью постановки диагноза почечно-клеточного рака на фоне множественного кистозного поражения почки.

Вашему вниманию представляется наш опыт выполнения органосохраняющей операции мужчине 69 лет по поводу рака левой почки pT1bN0M0 (стадия I, клиническая группа 2b) на фоне АДПБП. Постановка диагноза возможна благодаря методам визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) и дальнейшей интерпретации полученных результатов по критериям Grantham [6]. В нашем случае диагноз установлен путем выполнения компьютерной томографической ангиографии (КТА) органов брюшной полости и обнаружения более 4 кист в каждой почке при возрасте пациента старше 60 лет (табл. 1). Исходя из рекомендации Американского общества нефрологов, мы не выполняли генетическое тестирование пациента ввиду отсутствия показаний (потенциальный донор почки, раннее проявление симптомов,отягощенный семейный анамнез) [7].

Клинический случай

Пациент в апреле 2024 г. в рамках ежегодной диспансеризации консультирован у терапевта по месту жительства по поводу сопутствующей кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты; постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант; хроническая сердечная недостаточность H2A, функциональный класс 2 по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); вторичная легочная гипертензия, давление в легочной артерии систолическое 42 мм рт. ст.; артериальная гипертензия II степени, риск 4), сахарного диабета 2-го типа (состояние клинко-метаболической субкомпенсации) и ожирения III степени (индекс массы тела 41,7 кг/м²). В общем анализе мочи обнаружены протеинурия (0,3 г/л) и лейкоцитурия, в связи с чем пациент был направлен на консультацию к урологу.

Таблица 1. Диагностические критерии Grantham

Table 1. Grantham diagnostic criteria

Возраст, лет Age, years	Количество кист Number of cysts
Ультразвуковое исследование (пациенты с риском развития аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек 1-го типа) Ultrasonography (at risk of autosomal dominant polycystic kidney disease type 1)	
<30	>2 в одной или обеих почках >2 in one or both kidneys
30–59	>2 в каждой почке >2 in each kidney
>60	>4 в каждой почке >4 in each kidney
Ультразвуковое исследование (пациенты с риском и неизвестным генотипом) Ultrasonography (at risk and unknown genotype)	
15–39	>3 в одной или обеих почках >3 in one or both kidneys
40–59	>2 в каждой почке >2 in each kidney
>60	>4 в каждой почке >4 in each kidney
Магнитно-резонансная томография (пациенты с риском) Magnetic resonance imaging (at risk)	
<30	>5 в каждой почке >5 in each kidney
30–44	>6 в каждой почке >6 in each kidney
45–59 (женщины) 45–59 (females)	>6 в каждой почке >6 in each kidney
45–59 (мужчины) 45–59 (males)	>9 в каждой почке >9 in each kidney

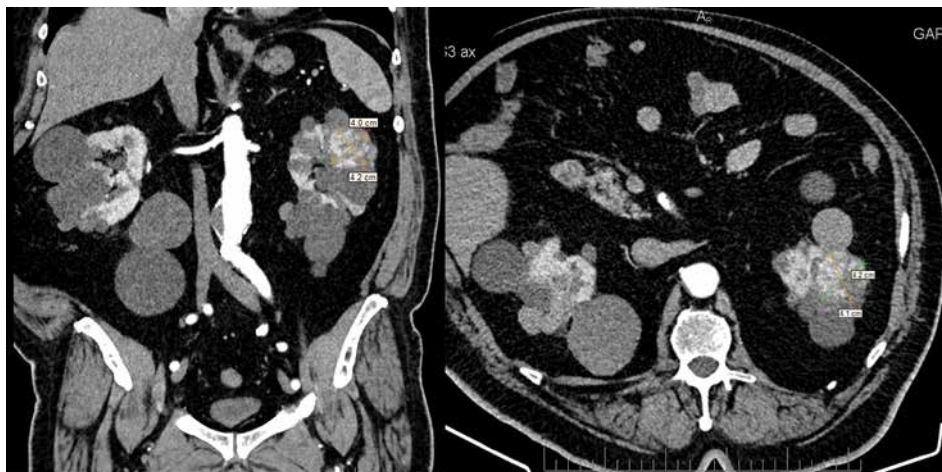


Рис. 1. Множественные разноразмерные кисты обеих почек, а также кистозно-солидное образование размерами 42 × 43 × 49 мм в верхней трети левой почки

Fig. 1. Multiple cysts of varying sizes in both kidneys, as well as a cystic solid lesion measuring 42 × 43 × 49 mm in the upper third of the left kidney

В мае по направлению уролога пациенту было выполнено УЗИ органов брюшинного пространства, при котором обнаружены множественные кисты обеих почек в диаметре от 15 до 60 мм и однородное образование в верхней трети левой почки размерами 45 × 40 мм с единичными локусами кровотока в режиме цветового доплеровского картирования.

Пациент направлен к онкологу по месту жительства. В июле 2024 г. выполнена КТА органов брюшной полости и малого таза: в верхней трети левой почки выявлено кистозно-солидное образование размерами 42 × 43 × 49 мм, неравномерно накапливающее контрастное вещество. В обеих почках множественные разновеликие гиподенсивные образования максимальным размером в нижнем полюсе правой почки 108 × 100 × 98 мм, не накапливающие контрастное вещество. Ниже отхождения почечных артерий аневризматическое расширение брюшного отдела аорты до 45 мм с тромботической массой толщиной до 14 мм (рис. 1).

Для дальнейшего лечения пациент был направлен в Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

При сборе анамнеза установлено, что пациент не знал о наличии множественных кист в почках до выполнения УЗИ, наличие поликистоза почек или любого онкологического заболевания у ближайших родственников отрицает. У пациента есть взрослый сын, которого мы также хотели пригласить для обследования, однако по причине проживания за границей нам не удалось с ним связаться.

Во время первичного осмотра артериальное давление 150/100 мм рт. ст., пациент отмечает артериальную гипертензию с 50-летнего возраста, на постоянной основе принимает лизиноприл и бисопролол. Также отмечает боли в пояснице, которые связывает с выполнением физических нагрузок (купируются приемом нестероидных

противовоспалительных препаратов), при пальпации почки безболезненны, гематурию отрицает. При биохимическом исследовании венозной крови показатели в пределах референсных значений, кроме креатинина (133 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 52 мл/мин/1,73 м²) — установлен диагноз «хроническая болезнь почек С3а». По причине сопутствующей патологии почек (АДПБП + диабетический и гипертензивный нефроангиосклероз) принято решение об открытом органосохраняющем вмешательстве.

В конце ноября 2024 г. пациенту выполнена открытая резекция левой почки с фенестрированием и иссечением стенок почечных кист (рис. 2, 3). Для укрытия опу-



Рис. 2. Множественные кисты и кистозно-солидное образование верхней трети левой почки

Fig. 2. Multiple cysts and a cystic solid lesion in the upper third of the left kidney



Рис. 3. Ложе опухоли и иссеченные кисты
Fig. 3. Tumor bed and excised cysts

холлевого ложа и сшивания почечной капсулы использован монофиламентный шовный материал V-Loc и хирургический клей на основе человеческого альбумина (рис. 4) по причине крайне рыхлой остаточной паренхимы. С гемостатической целью применена желатиновая губка (рис. 5). В целях восстановления привычной анатомии сшиты паранефральный жир и фасция Героты. Длительность вмешательства составила 150 мин, почечной ишемии — 16 мин, объем кровопотери — 120 мл.

Гистологическое заключение: светлоклеточный почечно-клеточный рак pT1b, Grade 3 по классификации ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) (рис. 6). В крае резекции и жировой клетчатке признаков опу-

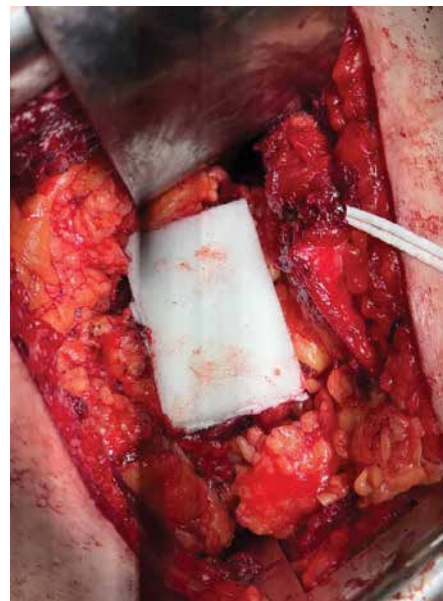


Рис. 5. Гемостаз опухолевого ложа желатиновой губкой
Fig. 5. Hemostasis of the tumor bed with a gelatin sponge

левого роста не выявлено. Другие патологические процессы: фокальный и глобальный склероз клубочков в перитуморозной зоне, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация, очаговый склероз и гиалиноз стенки мелких артерий, избирательный некроз эпителия извитых канальцев, мелкие очаги тиреоидизации.

В послеоперационном периоде состояние пациента стабильное, диурез достаточный, гематурия по уретральному катетеру наблюдалась в течение первых суток после операции. На 2-е сутки гематурия разрешилась самостоятельно, уретральный катетер удален. По данным контрольных клиничко-лабораторных исследований показатели без резких патологических сдвигов. Пациент выписан с улучшением на 5-е сутки после операции.



Рис. 4. Укрытие кистозного дефекта хирургическим клеем
Fig. 4. Covering the cystic defect with surgical glue

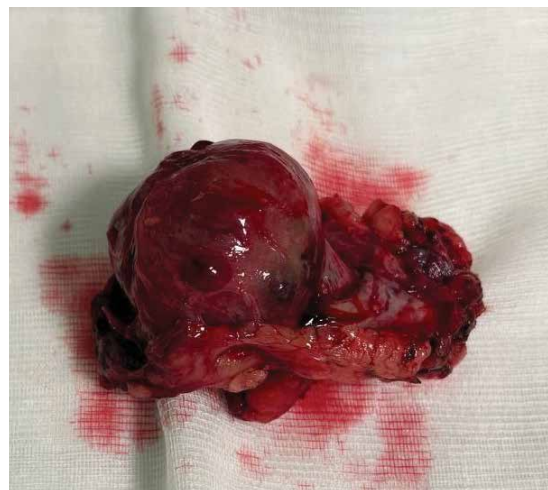


Рис. 6. Удаленная опухоль левой почки (макропрепарат)
Fig. 6. Resected tumor of the left kidney (macro specimen)

При контрольной явке за результатами гистологического исследования через 14 дней после выписки пациент жалоб не предъявлял. Предоставлены данные общего и биохимического анализов крови, выполненных по месту жительства: уровни креатинина 111 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕП 58 мл/мин/1,73 м²), калия 3,73 ммоль/л, мочевины 7,4 ммоль/л. При осмотре передняя брюшная стенка не напряжена, признаков воспаления послеоперационной раны и ограниченных жидкостных скоплений в ней нет. Поясничные области при пальпации безболезненны, гематурию отрицает. Наблюдение за пациентом продолжается онкологом и терапевтом по месту жительства. В плане — выполнение динамической нефросцинтиграфии.

Заключение

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек в сочетании с почечно-клеточным раком — весьма редкое клиническое наблюдение. В описанном на-

ми случае почечно-клеточный рак и АДПБП были обнаружены случайно во время УЗИ и рентгенологического исследования на фоне отсутствия клинических проявлений обоих заболеваний. Кроме классического поражения почек у пациента также имелось аневризматическое поражение брюшного отдела аорты, что часто наблюдается при АДПБП.

По причине выраженной сопутствующей патологии и риска хронической почечной недостаточности методом выбора в подобной ситуации может быть резекция почки с фенестрацией и иссечением стенок почечных кист. В дальнейшем, по рекомендациям Европейской ассоциации урологов, в течение первых 2 лет после лечения через каждые 6 мес будет проводиться обследование пациента в объеме компьютерной томографии, КТА органов брюшной полости и биохимического анализа крови, а затем в том же объеме ежегодно. Кроме этого, важно обследовать его ближайших родственников в целях вероятного выявления аналогичных изменений в почках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hansen C., Derrick M., Warriach I. et al. The association between autosomal dominant polycystic kidney disease and renal cell carcinoma. *Open J Urol* 2021;5:84–90. DOI: 10.4236/oju.2015.56013
2. Bergmann C., Guay-Woodford L., Harris P.C. et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):50–8. DOI: 10.1038/s41572-018-0047-y
3. Hajj P., Ferlicot S., Massoud W. et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009;74(3):631–4. DOI: 10.1016/j.urology.2009.02.078
4. Jilg C.A., Drendel V., Bacher J. et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract* 2013;123:13–21. DOI: 10.1159/000351049
5. Vias P., Goyal S., Madan R. et al. Renal cell carcinoma in the background of autosomal dominant polycystic kidney disease: report of two cases and review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2023. DOI: 10.1055/s-0043-57268
6. Grantham J., Torres V., Chapman A. et al. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354(20):2122–30. DOI: 10.1056/NEJMoa054341
7. Parfrey P.S., Bear J.C., Morgan J. et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2018;323(16):1085–90. DOI: 10.1056/NEJM199010183231601

Вклад авторов

А.М. Пожарицкий: разработка концепции исследования, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;

А.И. Ролевич: научное руководство, научное редактирование;

Л.Н. Суслов: хирургическое лечение пациента, научное редактирование;

А.Н. Рябчевский: анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.M. Pozharytski: developing the research concept, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

A.I. Rolevich: scientific guidance, scientific editing;

L.N. Suslov: surgical treatment of the patient, scientific editing;

A.N. Ryabchevski: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Ролевич / A.I. Rolevich: <https://orcid.org/0000-0002-9811-6591>

Л.Н. Суслов / L.N. Suslov: <https://orcid.org/0009-0006-3712-8405>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 25.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025. **Опубликована онлайн:** 30.04.2025.

Article submitted: 25.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025. **Published online:** 30.04.2025.

Восстановление работы искусственного мочевого сфинктера у пациента с деструкцией уретры в месте стояния манжеты. Клинический случай

А.А. Томилов, Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова

Московский урологический центр ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Андрей Александрович Томилов toandrei33@yandex.ru

Установка искусственного мочевого сфинктера является наиболее изученным и наиболее эффективным методом оперативного лечения стрессового недержания мочи тяжелой степени у мужчин. В случае развития эрозии уретры в месте стояния манжеты восстановить работу устройства и вернуть прежний уровень качества жизни возможно путем серии вмешательств.

В работе описан клинический случай многоэтапного лечения пациента с эрозией уретры в месте стояния манжеты искусственного мочевого сфинктера и приведен обзор литературы.

Ключевые слова: недержание мочи, искусственный мочевого сфинктер, осложнение, эрозия уретры

Для цитирования: Томилов А.А., Велиев Е.И., Голубцова Е.Н. Восстановление работы искусственного мочевого сфинктера у пациента с деструкцией уретры в месте стояния манжеты. Клинический случай. Онкоурология 2025;21(1):112–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-112-118>

Clinical case of artificial urinary sphincter function restoration in a patient with urethral destruction at the cuff site

A.A. Tomilov, E.I. Veliev, E.N. Golubtsova

Moscow Urological Center, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5th Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Andrey Aleksandrovich Tomilov toandrei33@yandex.ru

Implantation of an artificial urinary sphincter is the most studied and most effective method of surgical treatment of severe stress urinary incontinence in men. If urethral erosion develops at the cuff site, it is only possible to restore the device's function and regain the previous level of quality of life through a multi-stage procedure.

This paper describes a clinical case of multistage treatment of a patient with urethral erosion at the site of the artificial urinary sphincter cuff and provides a review of the literature.

Keywords: urinary incontinence, artificial urinary sphincter, complication, urethral erosion

For citation: Tomilov A.A., Veliev E.I., Golubtsova E.N. Clinical case of artificial urinary sphincter function restoration in a patient with urethral destruction at the cuff site. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):112–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-112-118>

Введение

Установка искусственного мочевого сфинктера (ИМС) является основным методом лечения пациентов со стрессовым недержанием мочи средней и тяжелой степени [1–4]. Несмотря на многолетний опыт, удовлетворительные функциональные результаты, а также ряд модификаций устройства, имплантация сопряжена с риском осложнений, часть из которых требует удаления всей конструкции или части компонентов [5–8]. Наиболее тяжелыми осложнениями являются перипротезная инфекция и эрозия уретры в месте стояния манжеты ИМС. Тактика ведения пациентов в подобных случаях предполагает многоэтапный подход: удаление части или всего ИМС, санацию инфекции, повторную установку необходимых компонентов. Кроме этого, в случае эрозии уретры требуется восстановление мочеиспускательного канала [2, 9].

Представляем клинический случай успешного лечения пациента с деструкцией уретры в месте стояния манжеты ИМС и приводим обзор литературы.

Клинический случай

Пациент Н., 74 лет, обратился в клинику урологии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина в январе 2020 г. с жалобами на недержание мочи. Из анамнеза известно, что в 2011 г. пациент перенес чреспузырную аденомэктомию, после вмешательства отметил прогрессивное ухудшение качества мочеиспускания. В том же году выполнена трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря, после которой отметил тотальное недержание мочи, использовал подгузник. В связи с рецидивом стеноза задней уретры выполнены цистостомия и серия эндоурологических, а также открытых вмешательств, достаточная проходимость мочеиспускательного канала восстановлена в 2014 г., надлобковый свищ закрыт. В ноябре 2014 г. выполнена установка ИМС: пеноскротальным доступом на буль-

бозный отдел мочеиспускательного канала установлена манжета 3,5 см. ИМС активирован через 6 нед, после активации потери мочи не превышали 20–30 мл/сут, использовал 1 страховочную прокладку. В 2019 г. пациенту выполнено плановое оперативное вмешательство под общей анестезией с установкой уретрального катетера. Со слов пациента, перед операцией он сообщил лечащему врачу о необходимости деактивации ИМС, однако после удаления уретрального катетера отметил недержание мочи на фоне активированного ИМС, вновь стал использовать подгузник.

В клинике урологии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина при осмотре в мошонке справа пальпируется помпа ИМС, активирована. В вертикальном положении отмечается подтекание мочи из наружного отверстия мочеиспускательного канала. Признаков уретрита, орхоэпидидимита нет. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) резервуар ИМС содержит 21 мл жидкости. При уретроскопии в бульбозном отделе мочеиспускательного канала визуализируется манжета ИМС, на этом уровне слизистая оболочка уретры отсутствует, проксимальнее манжеты визуализируется сужение просвета уретры (рис. 1). В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции вмешательство в отношении эрозии уретры было отложено.

В декабре 2020 г. пациент был госпитализирован с жалобами на боли и увеличение в размере правой половины мошонки. При пальпации помпа и коннекторные трубки спаяны с мягкими тканями правой половины мошонки, флуктуации не отмечается. Ткани промежности без острых воспалительных изменений. При УЗИ жидкостных скоплений в мошонке и промежности не отмечается. В связи с развитием перипротезной инфекции проведена антибактериальная терапия с положительным эффектом, клиническая картина перипротезной инфекции разрешилась.

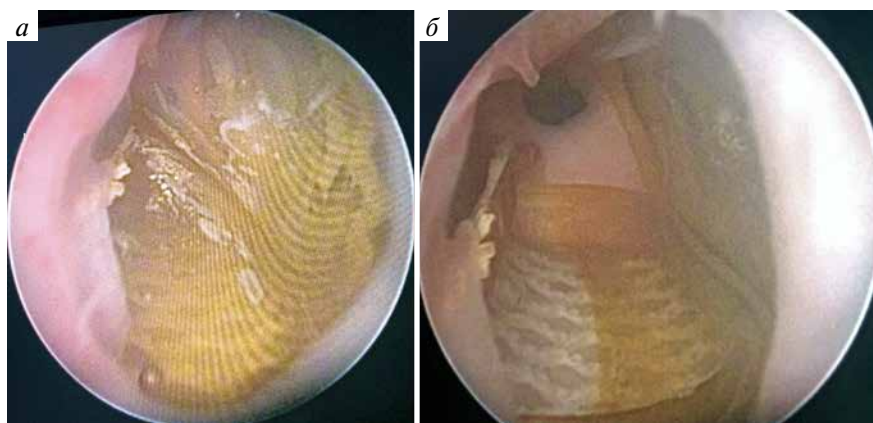


Рис. 1. Уретроскопия. Эрозия уретры в месте стояния манжеты искусственного мочевого сфинктера: а — искусственный мочевой сфинктер активирован; б — искусственный мочевой сфинктер деактивирован, проксимальнее манжеты визуализируется стриктура уретры
Fig. 1. Urethroscopy. Urethral erosion at the artificial urinary sphincter cuff site: а — artificial urinary sphincter is activated; б — artificial urinary sphincter is deactivated, urethral stricture is visualized proximally

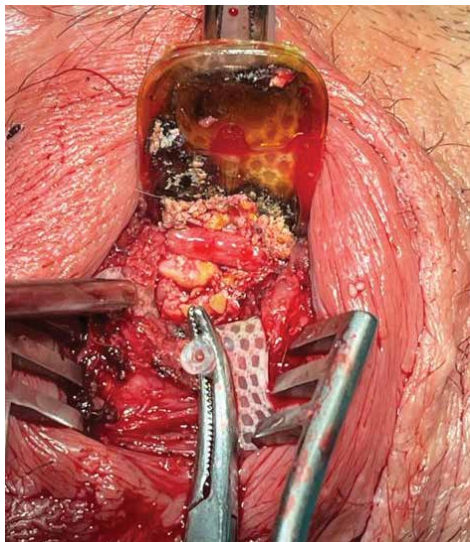


Рис. 2. Интраоперационная картина. Субтотальная деструкция мочеиспускательного канала в зоне стояния манжеты
Fig. 2. Intraoperative picture. Subtotal destruction of the urinary tract at the cuff site

В январе 2021 г. выполнена ревизия ИМС. Пеноскопическим доступом достигнута манжета ИМС. Отмечена субтотальная деструкция мочеиспускательного канала в зоне стояния манжеты, последняя покрыта солями, отмечается стриктура бульбозного отдела уретры проксимальнее манжеты (рис. 2). Признаков гнойного воспаления не отмечено. Манжета ИМС удалена, соединительная трубка от манжеты к помпе ИМС заглушена с сохранением герметичности оставшихся частей ИМС. После бужирования в полость мочевого пузыря проведен уретральный катетер 16 Ch. Выполнена цистостомия.

Уретральный катетер удален через 4 нед. По результатам контрольной уретрографии в бульбозном отделе отмечается стриктура уретры с постстенотическим расширением (рис. 3). Задняя уретра деформирована, при микции задняя уретра проходима.

В июне 2021 г. пациенту выполнена анастомотическая пластика бульбозного отдела уретры. Промежностным доступом достигнут и мобилизован бульбозный отдел уретры. Отмечен выраженный рубцовый процесс. Суженный участок уретры иссечен по всей окружности. Слизистая оболочка уретры в месте отсечения розового цвета, спонгиозное тело кровоточит частыми каплями. Проксимальный и дистальный отделы уретры пропускают буж 26 Ch. Дефект уретры составил 2 см. Отдельными узловыми швами герметично и без натяжения сопоставлены проксимальный и дистальный концы уретры. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 2-е сутки после вмешательства, уретральный катетер удален на 14-е сутки. При контрольной уретрографии уретра проходима на всем протяжении, сужений не отмечено (рис. 4). При контрольном УЗИ объем жидкости в резервуаре составил 21 мл.



Рис. 3. Ретроградная уретрография. Стриктура бульбозного отдела мочеиспускательного канала в зоне ранее располагавшейся манжеты искусственного мочевого сфинктера. Ниже проекции стриктуры визуализируется тень заглушки трубки искусственного мочевого сфинктера
Fig. 3. Retrograde urethrography. Stricture of the bulbous urethra in the area of the previous location of artificial urinary sphincter cuff. Below the stricture projection, shadow of the artificial urinary sphincter tube cap is visualized



Рис. 4. Ретроградная уретрография. Состояние мочеиспускательного канала после пластики уретры. Визуализируются тени заглушки коннекторной трубки и металлических частей помпы искусственного мочевого сфинктера
Fig. 4. Retrograde urethrography. Condition of the urinary tract after plastic surgery of the urethra. Caps of the connector tube and metallic parts of the pump of the artificial urinary sphincter are visualized

В ноябре 2021 г. по результатам бактериологического исследования мочи роста флоры не выявлено, при контрольном УЗИ объем жидкости в резервуаре составил 21 мл. Пациенту выполнена повторная установка манжеты ИМС. Промежностным доступом достигнут бульбозный отдел мочеиспускательного канала проксимальнее зоны ранее располагавшейся манжеты. Установлена манжета диаметром 3,5 см. Отдельным доступом в мошонке мобилизован заглушенный конец коннекторной трубки к помпе, последний герметично соединен с манжетой, манжета смыкается. ИМС деак-

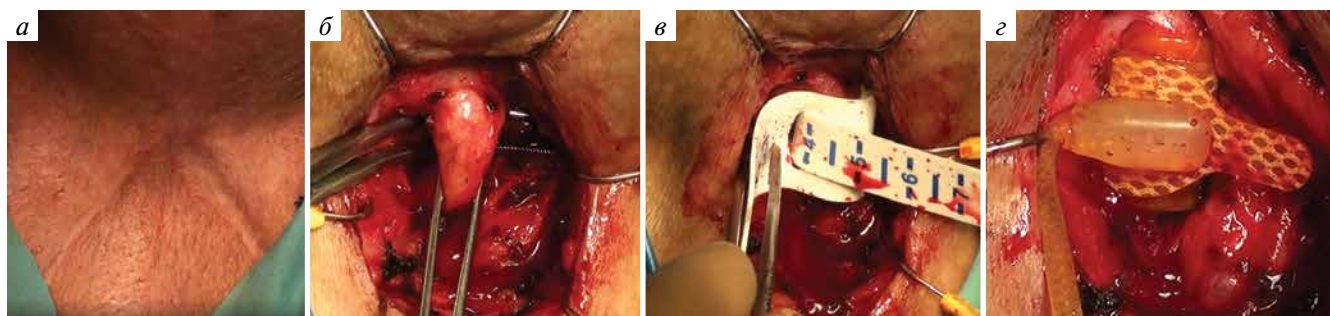


Рис. 5. Этапы ревизии и повторной установки манжеты искусственного мочевого сфинктера: а — рубцовые изменения промежности; б — мобилизация бульбозного отдела уретры, по дорсальной поверхности проведен диссектор; в — измерение окружности уретры; г — установлена манжета диаметром 3,5 см

Fig. 5. Stages of revision and repeat installation of artificial urinary sphincter cuff: а — scarring of the groin; б — mobilization of the bulbous urethra, a dissector is inserted along the dorsal surface; в — urethral circumference measurement; г — a cuff with 3.5 cm diameter is installed

тивирован. Основные этапы оперативного вмешательства отражены на рис. 5. Перед вмешательством и в течение 4 сут после него проводилась антибактериальная терапия комбинацией цефотаксим + сульбактам (1000 мг + 500 мг) в сочетании с ванкомицином 1000 мг 2 раза в сутки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 1-е сутки после вмешательства, пациент выписан на 4-е сутки. Амбулаторно проведена антибактериальная терапия (цефиксим 400 мг/сут) в течение 10 дней. ИМС активирован через 6 нед.

По результатам обследования при максимальном периоде наблюдения 31 мес потери не превышают 15 мл/сут, пациент использует 1 страховочную прокладку в сутки. Субъективная оценка потерь мочи и качества жизни, связанного со здоровьем, по результатам опросника ICIQ-UI Short Form (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form, Международное соглашение по опроснику о недержании мочи) составила $4 + 2 + 0 = 6$ баллов. При регулярном наблюдении в течение 31 мес осложнений не отмечено. Таким образом, удалось достичь удовлетворительных результатов в отношении сокращения потерь мочи («социальная континенция») и восстановить качество жизни и социальную активность пациента.

Обсуждение

Известно, что одним из наиболее частых и наиболее тяжелых осложнений установки ИМС наряду с перипротезной инфекцией является эрозия уретры в месте стояния манжеты, частота развития которой составляет от 5 до 15 % случаев первичных имплантаций [2, 10, 11]. Факторами риска эрозии являются лучевая терапия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, проведение эндоскопических манипуляций, пластика уретры или эрозия уретры в анамнезе и др. [10, 12]. В подобных случаях ряд авторов используют термин «хрупкая» уретра [13–15], подчеркивая значение состояния мочеиспускательного канала при установке ИМС.

Стандартная тактика лечения в случае эрозии уретры в месте стояния манжеты заключается в удалении всего ИМС с последующим дренированием мочевого пузыря уретральным катетером в течение 3 нед [9]. Повторную установку ИМС рекомендуется проводить через 3–6 мес, а у пациентов после лучевой терапии с истонченным спонгиозным телом следует рассматривать транскорпоральную установку манжеты [9, 16]. Несмотря на подтвержденные эффективность и безопасность тактики дренирования мочевого пузыря уретральным катетером в случае эрозии уретры [17], некоторые авторы в целях уменьшения вероятности формирования стриктуры уретры при удалении манжеты предлагают одномоментно проводить пластику уретры [18, 19]. Тем не менее в работе M.S. Gross и соавт. показано, что в сравнении с неполной эрозией уретры частота развития стриктуры при большом дефекте слизистой оболочки выше вне зависимости от тактики восстановления уретры (катетер, рассечение уретры или уретропластика) [20].

Известно, что пациенты с эрозией уретры часто являются ослабленными пожилыми людьми, имеющими множество сопутствующих заболеваний [6]. В анамнезе у них нередко бывают лучевая терапия и операции на брюшной полости. Эти факторы могут predispose к повышенному риску осложнений при удалении ИМС по поводу эрозии уретры [21]. Повторная установка ИМС после пластики уретры, в свою очередь, связана с повышенными рисками эрозии, а реимплантация ИМС после эрозии является одним из самых сложных состояний в лечении недержания мочи у мужчин [21, 22].

Очевидно, что сохранение части конструкции позволяет сократить время вмешательства, а также избежать потенциально сложной и опасной диссекции при попытке удаления резервуара ИМС, особенно если он расположен глубоко в тазу вблизи крупных сосудов

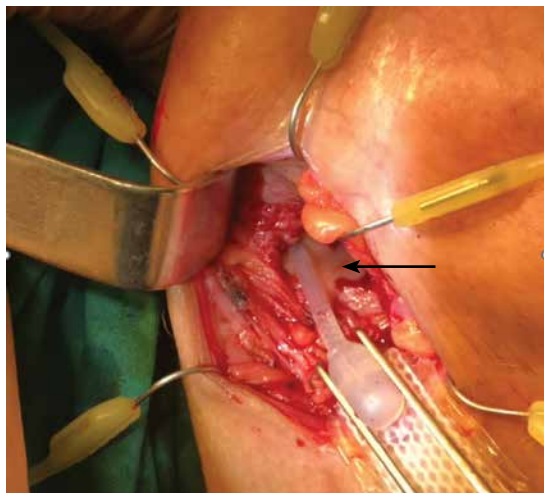


Рис. 6. Интраоперационная картина при ревизии искусственного мочевого сфинктера по поводу эрозии манжеты. Гнойное отделяемое (указано стрелкой) в ложе соединительной трубки от манжеты к помпе искусственного мочевого сфинктера

Fig. 6. Intraoperative picture of artificial urinary sphincter revision due to cuff erosion. Purulent drainage (arrow) in the bed of the connector tube between the cuff and the pump of artificial urinary sphincter

и внутренних органов [8, 21]. Принимая во внимание описанные факторы, при механической поломке ИМС описана техника удаления устройства с сохранением предварительно опорожненного резервуара с минимальным последующим риском инфицирования [21, 23].

При эрозии уретры в случае развития гнойного воспаления инфекция может распространяться между ИМС и сформировавшейся вокруг него капсулы вдоль всего устройства как к помпе, так и к резервуару [2, 24] (рис. 6). Даже в случаях эрозии уретры без ярко выраженной клинической картины воспаления задержка в удалении манжеты или всего ИМС в конечном счете приводит к перипротезной инфекции, что подтверждает роль инфекции при эрозии уретры [7, 25]. Тем не менее возможность сохранения части ИМС при эрозии уретры рассматривалась некоторыми авторами. R.C. Motley и D.M. Barrett при анализе 38 реимплантаций ИМС пришли к выводу, что при отсутствии признаков активной инфекции можно рассмотреть вопрос об удалении только манжеты с сохранением оставшихся компонентов [26]. В.В. Bell и J.J. Mulcahy проанализировали результаты лечения 9 пациентов с двумя манжетами ИМС, которым при эрозии проведено успешное удаление только одной манжеты [27].

В описанном нами клиническом случае признаков гнойного воспаления при удалении манжеты не отмечено, другие компоненты ИМС сохранены. Выбор

периоперационной антимикробной терапии был обусловлен необходимостью влияния на наиболее частые возбудители инфекции ИМС: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* с высокой долей метициллинрезистентных штаммов [28]. Используемая комбинация цефалоспорины 3-го поколения/сульбактама в сочетании с ванкомицином позволяет воздействовать на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе на метициллинрезистентные штаммы стрептококка и энтерококков.

В последующем для восстановления работы устройства потребовалось установить только манжету ИМС. Таким образом, удаление всего ИМС связано с большими продолжительностью и объемом как вмешательства, направленного на удаление компонентов, так и последующего вмешательства по установке ИМС. Кроме этого, возрастают число и стоимость повторно устанавливаемых компонентов ИМС. Достигнутый нами успех повторной имплантации манжеты с сохранением остальной части ИМС у пациента с деструкцией уретры, а также результаты других исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможных подходов к устранению последствий этого осложнения.

Одним из важных аспектов описанного клинического случая является ятрогенный характер развившейся эрозии уретры. В исследовании J.J. Kowalczyk и соавт. при среднем периоде наблюдения 28,5 мес из 95 пациентов с двумя манжетами эрозия уретры развилась у 10 (10,5%), у 4 из них эрозии были ятрогенными вследствие катетеризации или цистоскопии [29]. Многолетний опыт лечения и наблюдения пациентов с ИМС в Московском многопрофильном научно-клиническом центре им. С.П. Боткина свидетельствует о том, что около трети осложнений, требующих ревизии ИМС, являются ятрогенными. Причиной подобных осложнений, вероятно, является недостаточное понимание механизма работы ИМС медицинскими работниками, которые оказывают как плановую, так и экстренную помощь подобным пациентам. В описываемом случае пациент сообщил, что информировал врачей о наличии у него ИМС и необходимости его деактивации, тем не менее после вмешательства развилась эрозия уретры в месте стояния манжеты, потребовавшая серии оперативных вмешательств для восстановления работы ИМС. Таким образом, медицинским работникам различных специальностей, которые оказывают помощь пациентам с ИМС, важно знать об особенностях и ограничениях у пациентов с ИМС, а также возможности деактивации устройства.

Заключение

В случае развития эрозии уретры в месте стояния манжеты возможно удаление как всего ИМС, так и только манжеты. Сохранение отдельных элементов ИМС следует рассматривать у отобранных пациентов без признаков гнойной инфекции. Повторные вмешательства позволяют восстановить работу ИМС, но, в свою

очередь несут повышенные риски осложнений. Тактика ведения пациентов с эрозией уретры продолжает быть предметом дискуссий и поводом для проведения новых клинических исследований. В целях предупреждения ятрогенных осложнений медицинским работникам, оказывающим помощь пациентам с ИМС, следует знать об особенностях лечения подобных больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023.
2. Велиев Е.И., Томилов А.А. Современные возможности диагностики и лечения недержания мочи у мужчин. М.: Видаль Рус, 2020. 80 с.
Veliev E.I., Tomilov A.A. Current possibilities of urinary incontinence diagnosis and treatment in men. Moscow: Vidal Rus, 2020. 80 p. (In Russ.).
3. Котов С.В., Павлов И.С. Коррекция недержания мочи после радикальной простатэктомии. Хирургическая техника шаг за шагом. Экспериментальная и клиническая урология 2020;13(5):22–9. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-22-29
Kotov S.V., Pavlov I.S. Correction of urinary incontinence after radical prostatectomy. Surgical technique step by step. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2020;13(5):22–9. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-22-29
4. Кызласов П.С., Филимонов В.Б., Васин Р.В. и др. Одномомментная хирургическая коррекция стрессового недержания мочи и эректильной дисфункции после оперативного лечения рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):55–9. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-55-59
Kyzlasov P.S., Filimonov V.B., Vasin R.V. et al. Simultaneous surgical correction of stress urinary incontinence and erectile dysfunction after surgical treatment of prostate cancer. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2023;16(1):55–9. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-55-59
5. Рамазанов К.К., Ахведиани Н.Д., Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю. Имплантация искусственного мочевого сфинктера при недержании мочи после радикальной простатэктомии (современные аспекты). Андрология и генитальная хирургия 2022;23(1):21–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-21-29
Ramazanov K.K., Akhvediani N.D., Savchenko A.V., Pushkar D.Yu. Implantation of an artificial urinary sphincter for urinary incontinence after radical prostatectomy (current aspects). Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2022;23(1):21–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-23-1-21-29
6. Томилов А.А., Велиев Е.И., Голубцова Е.Н. и др. Имплантация искусственного мочевого сфинктера: оценка результатов в когорте пациентов с периодом наблюдения более 10 лет. Вестник урологии 2024;12(1):91–7. DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-1-91-97
Tomilov A.A., Veliev E.I., Golubtsova E.N. et al. Artificial urinary sphincter implantation: outcomes evaluation in a cohort of patients beyond a ten-year follow-up. Vestnik urologii = Urology Herald 2024;12(1):91–7. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2024-12-1-91-97
7. Corrales-Acosta E., Corrales M., Arenas-Aquino A.E., Melgarejo-García G. Artificial urinary sphincter outcomes for post-radical prostatectomy urinary incontinence. A narrative review. Rev Mex Urol 2022;81(6):1–13. DOI: 10.48193/revistamexicanadeurologia.v81i6.826
8. Desai T.J., Rozanski A.T. Artificial urinary sphincter erosion and infection: a contemporary review of perioperative considerations and management. Transl Androl Urol 2024;13(5):857–67. DOI: 10.21037/tau-23-488
9. Sandhu J.S., Breyer B., Comiter C. et al. Incontinence after prostate treatment: AUA/SUFU guideline. J Urol 2019;202(2):369–78. DOI: 10.1097/JU.0000000000000314
10. Schillebeeckx C., Deruyver Y., Beels E. et al. Long-term functional outcomes and patient satisfaction of artificial urinary sphincter implantation for male non-neurogenic incontinence: a retrospective study of 30-year experience in a tertiary centre. Paper presented at: 2021 International Continence Society Annual Meeting; October 14–17, 2021; virtual. Accessed October 20, 2021. Available at: <https://www.ics.org/2021/abstract/4>
11. Велиев Е.И., Томилов А.А., Голубцова Е.Н. Долгосрочные результаты эффективности и безопасности имплантации искусственного мочевого сфинктера AMS 800™. Вестник урологии 2021;9(1):14–21. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-14-21
Veliev E.I., Tomilov A.A., Golubtsova E.N. Long-term efficacy and safety of artificial urinary sphincter AMS 800™ implantations. Vestnik urologii = Urology Herald 2021;9(1):14–21. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-14-21
12. Diao L., Nealon S.W., Carpinito G.P. et al. Presenting signs and symptoms of artificial urinary sphincter cuff erosion. Int Braz J Urol 2022;48(4):679–85. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0089
13. Redmond E., Tong S., Zemp L. et al. Improved artificial urinary sphincter outcomes using a transcorporeal cuff placement in patients with a “fragile urethra”. Can Urol Assoc J 2020 14(12):E621–4. DOI: 10.5489/cuaj.6431
14. Mann R.A., Kasabwala K., Buckley J.C. et al. The “fragile” urethra as a predictor of early artificial urinary sphincter erosion. Urology 2022;169:233–6. DOI: 10.1016/j.urology.2022.06.023
15. Hoy N.Y., Rourke K.F. Artificial urinary sphincter outcomes in the “fragile urethra”. Urology 2015;86(3):618–24. DOI: 10.1016/j.urology.2015.05.023
16. Томилов А.А., Велиев Е.И., Голубцова Е.Н. Клинический случай первичной транскорпоральной имплантации манжеты искусственного мочевого сфинктера. Онкоурология 2024;20(1):134–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-134-139
Tomilov A.A., Veliev E.I., Golubtsova E.N. Clinical case of primary transcorporeal artificial urinary sphincter cuff implantation. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(1):134–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-134-139
17. Kuhlencord K., Dahlem R., Vetterlein M.W. et al. Urethral stricture formation following cuff erosion of AMS artificial urinary sphincter devices: implication for a less invasive explantation approach. Front Surg 2022;9:829517. DOI: 10.3389/fsurg.2022.829517
18. Siegel J.A., Tausch T.J., Morey A.F. In situ urethroplasty after artificial urinary sphincter cuff erosion. Transl Androl Urol 2015;4(1):56–9. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.01.12
19. Rozanski A.T., Tausch T.J., Ramirez D. et al. Immediate urethral repair during explantation prevents stricture formation after artificial urinary sphincter cuff erosion. J Urol 2014;192(2):442–6. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.007

20. Gross M.S., Broghammer J.A., Kaufman M.R. et al. Urethral stricture outcomes after artificial urinary sphincter cuff erosion: results from a multicenter retrospective analysis. *Urology* 2017;104:198–203. DOI: 10.1016/j.urology.2017.01.020
21. Rozanski A.T., Viers B.R., Shakir N.A. et al. Is Removal of the pressure-regulating balloon necessary after artificial urinary sphincter cuff erosion? *Urology* 2018;113:225–9. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.003
22. Cavalcanti A.G. Impact of artificial urinary sphincter erosion in the reimplantation of the device. *Int Braz J Urol* 2022;48(4):686–7. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2022.0089.1
23. Cefalu C.A., Deng X., Zhao L.C. et al. Safety of the “drain and retain” option for defunctionalized urologic prosthetic balloons and reservoirs during artificial urinary sphincter and inflatable penile prosthesis revision surgery: 5-year experience. *Urology* 2013;82(6):1436–9. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.038
24. Dobberfuhl A.D., Comiter C.V. A systematic approach to the evaluation and management of the failed artificial urinary sphincter. *Curr Urol Rep* 2017;18(3):18. DOI: 10.1007/s11934-017-0666-y
25. Van der Aa F., Drake M.J., Kasyan G.R. et al.; Young Academic Urologists Functional Urology Group. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol* 2013;63(4):681–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.034
26. Motley R.C., Barrett D.M. Artificial urinary sphincter cuff erosion. Experience with reimplantation in 38 patients. *Urology* 1990;35(3):215–8. DOI: 10.1016/0090-4295(90)80034-k
27. Bell B.B., Mulcahy J.J. Management of cuff erosion of the double cuff artificial urinary sphincter. *J Urol* 2000;163(1):85–6.
28. Magera J.S. Jr, Elliott D.S. Artificial urinary sphincter infection: causative organisms in a contemporary series. *J Urol* 2008;180(6):2475–8. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.021
29. Kowalczyk J.J., Spicer D.L., Mulcahy J.J. Erosion rate of the double cuff AMS800 artificial urinary sphincter: long-term followup. *J Urol* 1996;156(4):1300–1.

Вклад авторов

А.А. Томилов: разработка концепции исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.И. Велиев: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, научное консультирование, научное редактирование;
Е.Н. Голубцова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

Authors' contributions

A.A. Tomilov: development of the research concept, data acquisition and analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.I. Veliev: development of the concept and design of the study, data acquisition and analysis, scientific consulting, scientific editing;
E.N. Golubtsova: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Томилов / A.A. Tomilov: <https://orcid.org/0000-0001-9286-5930>
Е.И. Велиев / E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>
Е.Н. Голубцова / E.N. Golubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-6651-2955>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 10.09.2024. Принята к публикации: 20.02.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 10.09.2024. Accepted for publication: 20.02.2025. Published online: 30.04.2025.

Аспекты гипогонадизма у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение Обзор литературы

М.Е. Абрамов, Э.Р. Израелян, А.С. Царева, А.А. Румянцев, К.А. Фирсов, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Константин Андреевич Фирсов Leneror@yandex.ru

Развитие противоопухолевой лекарственной терапии, совершенствование хирургических вмешательств в последние годы привели к улучшению онкологических результатов лечения для большинства пациентов. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии и иммуноонкологических препаратов позволило перевести ранее некурабельные заболевания в хронические. Думая лишь об эффективности терапии, многие практикующие врачи-онкологи мало обращают внимания на иную сторону – токсичность. Гипогонадизм является достаточно частым нежелательным явлением (НЯ) у мужчин, получивших противоопухолевое лечение. Симптомы данного НЯ (астения, эректильная дисфункция, изменчивость настроения) принимаются за осложнения лекарственной терапии. Как химиотерапия (ХТ), так и таргетная, и иммунотерапия могут привести к гипогонадизму. По данным разных авторов, производные платины могут в 50 % случаев вызывать развитие гипогонадизма у молодых мужчин. Оксалиплатинсодержащие режимы могут привести к снижению концентрации сперматозоидов после адъювантной ХТ колоректального рака. Герминогенные опухоли яичка, обладая высокой чувствительностью к цисплатинсодержащей ХТ, являются одними из наиболее курабельных злокачественных новообразований даже при метастатическом процессе. Первым этапом лечения герминогенных опухолей является орхифуникулэктомия, что само по себе влияет на вероятность гипогонадизма при проведении лекарственной противоопухолевой терапии. При ХТ риск этого НЯкратно возрастает, достигая, по данным отдельных публикаций, 50 %. Поскольку это НЯ часто встречается у мужчин детородного возраста с крайне высокой ожидаемой продолжительностью жизни, необходим тщательный мониторинг уровня общего тестостерона. Своевременно нескорректированный гипогонадизм с течением времени приводит к ожирению, метаболическому синдрому, сердечно-сосудистой патологии, остеопении и другим проявлениям. В данном обзоре литературы рассмотрены различные аспекты гипогонадизма у мужчин, получивших противоопухолевое лечение, и его влияние на развитие поздних осложнений.

Ключевые слова: гипогонадизм, химиотерапия, злокачественная опухоль, герминогенная опухоль, качество жизни, метаболический синдром

Для цитирования: Абрамов М.Е., Израелян Э.Р., Царева А.С. и др. Аспекты гипогонадизма у онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение. Обзор литературы. Онкоурология 2025;21(1):119–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-119-125>

Aspects of hypogonadism in oncological patients receiving antitumor treatment. Literature review

M.E. Abramov, E.R. Israelyan, A.S. Tsareva, A.A. Rumyantsev, K.A. Firsov, V.B. Matveev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Konstantin Andreevich Firsov Leneror@yandex.ru

Recent development of anticancer drug therapy and the improvement of surgical interventions have led to better oncological treatment outcomes for most patients. The introduction of targeted therapy and immuno-oncological agents into clinical practice has allowed previously incurable diseases to be transformed into chronic conditions. While focusing solely on the effectiveness of therapy, many practicing oncologists often pay little attention to another aspect – toxicity. Hypogonadism is a relatively common adverse event (AE) in men undergoing anticancer treatment. The symptoms of this AE (asthenia, erectile dysfunction, mood variability) are often mistaken for complications of drug therapy. Both chemotherapy (CT) and targeted therapy, as well as immunotherapy, can lead to hypogonadism. According to various

authors, platinum-based agents can cause the development of hypogonadism in 50 % of cases among young men. Oxaliplatin-containing regimens may result in a decrease in sperm concentration following adjuvant CT for colorectal cancer. Germ cell tumors of the testis, which have high sensitivity to cisplatin-based CT, are among the most treatable malignant neoplasms, even with metastatic processes. The first stage of treatment for germ cell tumors is orchiectomy, which in itself contributes to the development of hypogonadism. Furthermore, when undergoing CT, the risk of this AE increases significantly, up to 50 % in some publications. Considering that this condition affects men of reproductive age with a very high life expectancy, careful monitoring of total testosterone levels is necessary. Uncorrected hypogonadism can lead to various late AEs: obesity, metabolic syndrome, cardiovascular pathology, and osteopenia. This literature review examines various aspects of hypogonadism in men receiving anticancer treatment and its impact on the development of late complications.

Keywords: hypogonadism, chemotherapy, malignant tumor, germ cell tumor, quality of life, metabolic syndrome

For citation: Abramov M.E., Israelyan E.R., Tsareva A.S. et al. Aspects of hypogonadism in oncological patients receiving antitumor treatment. Literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(1):119–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-119-125>

Введение

В последние десятилетия разработка современных режимов химиотерапии (ХТ), совершенствование противоопухолевых стратегий, появление таргетной и иммунонкологической терапии привели к значительному увеличению выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями. Тем не менее лекарственная терапия ассоциирована с различными нежелательными явлениями (НЯ), отрицательно влияющими на качество жизни. У мужчин, получающих противоопухолевое лечение, гипогонадизм является недооцененной причиной ухудшения качества жизни. Слабость, эректильная дисфункция, потеря концентрации, являющиеся типичными симптомами данного эндокринного нарушения, могут быть ошибочно приняты за НЯ, связанные с лечением онкологического заболевания, особенно в случае сопутствующей анемии. В то же время сам гипогонадизм может привести к сердечно-сосудистой патологии, метаболическому синдрому (МС) и остеопении. Причиной гипогонадизма может быть как токсичность противоопухолевой терапии, так и само онкологическое заболевание.

Важно дифференцировать первичный и вторичный гипогонадизм. Согласно данным исследований и рекомендаций эндокринологических сообществ, у мужчин первичный гипогонадизм характеризуется снижением содержания общего тестостерона в крови ниже 8–12 нмоль/л (231–350 нг/дл) и повышением уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ). Вторичный гипогонадизм определяется как снижение содержания общего тестостерона (<12 нмоль/л) при нормальном уровне ЛГ [1–3].

Таргетная и иммунотерапия

В настоящее время опубликовано большое количество исследований по оценке влияния различных групп противоопухолевых препаратов на развитие гипогонадизма. По данным разных авторов, при при-

менении таргетной терапии гипогонадизм наиболее часто развивался у пациентов, получавших сунитиниб или пазопаниб, — в 80 % случаев [4–6]. В. Ralla и соавт. оценили частоту развития гипогонадизма у пациентов с локализованным и диссеминированным раком почки. У пациентов с локализованным процессом, которым проведено только хирургическое лечение, гипогонадизм был выявлен в 40 % случаев, а среди пациентов с диссеминированным заболеванием, получавших таргетную терапию, — в 53 % [7].

По данным A.J. Weickhardt и соавт., у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших кризотиниб, гипогонадизм был отмечен в 84 % случаев. Почти у 80 % пациентов с низким уровнем общего и свободного тестостерона наблюдались симптомы гипогонадизма. У нескольких больных заместительная терапия приводила к уменьшению проявлений симптомов и восстановлению уровня тестостерона [8].

При применении иммунотерапии (анти-CTLA-4-и/или анти-PD-(L)-препаратов) в лечении различных злокачественных новообразований развивается, как правило, вторичный гипогонадизм у 2–13 % пациентов, в большинстве случаев обусловленный гипофизитом [9–13]. Терапия комбинацией ипилимумаба и ниволумаба у больных меланомой может приводить к развитию первичного гипогонадизма вследствие острого билатерального орхита [14].

Химиотерапия

S.B. Fleishman и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования по оценке развития гипогонадизма у пациентов, получавших ХТ. В исследование были включены более 400 пациентов. Большинство получали препараты платины, 5-фторурацил (5-ФУ), капецитабин, гемцитабин и таксаны. Снижение уровня общего тестостерона у больных этой группы составило почти 50 % [15].

Колоректальный рак

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости колоректальным раком, особенно у пациентов репродуктивного возраста. Адьювантная ХТ оксалиплатином и 5-ФУ (либо капецитабином) после радикального хирургического вмешательства — стандарт лечения заболевания III стадии и II стадии высокого риска. Как было показано в более ранних исследованиях, алкилирующие агенты обладают наибольшим повреждающим действием на половую функцию пациентов [16].

P. Falk и соавт. представили результаты проспективного исследования EudraCT 2006-002832-10. В исследование включены 20 пациентов мужского пола моложе 55 лет и 16 пациенток женского пола до 40 лет. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение по поводу колоректального рака, далее — адьювантная ХТ в режиме оксалиплатин + 5-ФУ. У мужчин определяли уровни ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также выполняли спермограмму, у женщин — уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Измерения проводились до начала ХТ, после завершения адьювантного лечения, в период наблюдения в течение 1 и 5 лет после завершения терапии. У подавляющего большинства мужчин зафиксировано увеличение уровня ФСГ с 4 (2–27) МЕ/л до начала лечения до 7 (4–30) МЕ/л ($p = 0,002$) после завершения ХТ. При последующем наблюдении отмечено его снижение до 4 (2–10) МЕ/л ($p = 0,024$). Статистически значимых изменений уровня ЛГ не наблюдалось. Медианный уровень тестостерона увеличился с 14,5 (8–23) нмоль/л до начала лечения до 18 (9–36) нмоль/л ($p = 0,002$) после завершения ХТ, а при последующем наблюдении отмечено снижение до 14 (8–21) нмоль/л ($p = 0,063$). Уровень ГСПГ значительно повысился с 27 (12–42) нмоль/л до старта адьювантной ХТ до 51 (27–89) нмоль/л по завершении лечения ($p = 0,001$). Соотношение тестостерон/ГСПГ значительно снизилось по сравнению со средним показателем с 0,53 (0,41–0,88) до 0,38 (0,18–0,56) ($p = 0,002$). Через год наблюдения отмечено восстановление как уровня ГСПГ, так и соотношения тестостерон/ГСПГ. Исследовано 16 образцов спермы в различные периоды наблюдения. Выявлено статистически незначимое ($p = 0,063$) снижение концентрации сперматозоидов после адьювантной ХТ по сравнению с началом лекарственной терапии. При сравнении концентрации и подвижности сперматозоидов до адьювантной ХТ и в период наблюдения статистически значимых различий также не выявлено. Повышение уровня тестостерона происходило вместе со снижением концентрации сперматозоидов, в то время как увеличение концентрации сперматозоидов проходило на фоне нормализации уровня тестостерона. При дальнейшем наблюдении 3 пациента сообщили о зачатии

ребенка. У 16 пациенток был проанализирован гормональный уровень в различные периоды наблюдения. Значимых различий не отмечено. В последующем 3 женщины сообщили, что они забеременели. Авторы сделали вывод об отсутствии влияния комбинации оксалиплатин + 5-ФУ на женские половые гормоны или развитие менопаузы и не отметили наличия корреляции суммарной дозы оксалиплатина с какими-либо изменениями гормональных показателей или параметров сперматозоидов. Ограничением этой работы служит малое число включенных пациентов, что не позволяет широко использовать полученные данные в реальной клинической практике [17].

Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли (ГО) яичка относятся к категории редких, составляя около 1,3 % всех злокачественных новообразований у мужчин. Однако среди пациентов до 30 лет они являются наиболее частыми злокачественными новообразованиями [18]. Проведение цисплатинсодержащей ХТ значительно улучшило отдаленные результаты лечения пациентов даже в группе с неблагоприятными прогностическими характеристиками. Согласно обновленным данным консорциума International Germ Cell Cancer Collaborative Group (2021), проведение терапии современными противоопухолевыми режимами позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость среди пациентов как с семиномами, так и несеминомами ГО [19, 20].

Режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин), продемонстрировав свою эффективность в нескольких рандомизированных исследованиях [21–23], является стандартом 1-й линии терапии ГО, однако может приводить к ряду осложнений (пульмональная токсичность, нефро-, нейро-, ототоксичность, бесплодие). С учетом молодого возраста пациентов, высокой курабельности ГО, длительной ожидаемой продолжительности жизни одним из важнейших аспектов после завершения ХТ является коррекция возможных осложнений в отдаленном периоде (кардиотоксичность, остеопороз, эректильная дисфункция, гипогонадизм) [24].

Орхифуникулэктомия (ОФЭ), являясь составной частью лечения пациентов с ГО, также вносит вклад в развитие гипогонадизма. По данным ретроспективного анализа, у пациентов после ОФЭ гипогонадизм отмечался в 9–11 % случаев, а после платиносодержащей ХТ — в 19–27 % [25, 26].

В проспективном многоцентровом исследовании, включившем более 1200 пациентов с ГО, C. Nord и соавт. оценили вклад различных видов лечения в развитие гипогонадизма. Медиана времени наблюдения составила 11 лет. Пациентов разделили на 4 группы: только хирургическое лечение ($n = 251$), только лучевая терапия ($n = 515$), стандартная ХТ (доза цисплатина ≤ 850 мг) ($n = 373$) и высокодозная ХТ (доза цисплатина > 850 мг)

($n = 96$). Группа контроля была представлена 200 здоровыми мужчинами. Концентрация сывороточного тестостерона не различалась у пациентов с ГО и добровольцев (16,9 нмоль/л против 17,9 нмоль/л). Отношение шансов (ОШ) развития гипогонадизма, скорректированное по возрасту, после хирургического лечения составило 3,8, после лучевой терапии, стандартной и высокодозной ХТ — 3,5; 4,8 и 7,9 соответственно [25].

Как проводимая платиносодержащая ХТ, так и гипогонадизм снижают качество жизни пациентов. Проведение заместительной гормональной терапии показано только пациентам с симптомным гипогонадизмом. В крупном одноцентровом наблюдательном исследовании, проведенном на базе Indiana University, оценивали частоту развития гипогонадизма среди пациентов после хирургического (ОФЭ ± забрюшинная лимфаденэктомия) и комбинированного (хирургия + ХТ) лечения. Все включенные пациенты заполняли опросники по качеству жизни (The Aging Males' Symptoms scale, AMS). Частота гипогонадизма составила 51 % в группе комбинированного лечения и 45 % в группе только хирургического. Симптомный гипогонадизм, потребовавший медикаментозной коррекции, отмечен у 11 и 5 % пациентов соответственно. Проведение ХТ достоверно ухудшило качество жизни пациентов по шкале AMS ($p = 0,02$). У пациентов с гипогонадизмом чаще отмечались жалобы на плохой сон ($p = 0,0171$), усталость ($p = 0,0411$), ухудшение общего здоровья ($p = 0,0004$). Таким образом, проведение ХТ ведет к снижению качества жизни вне зависимости от концентрации тестостерона [27].

По данным проведенных исследований, у мужчин введение цисплатина в кумулятивной дозе >400 мг/м², а также других препаратов платины, в том числе оксалиплатина, может вызывать бесплодие почти в 50 % случаев [28]. Однако ХТ в большей степени влияет на сперматогенез, снижая концентрацию сперматозоидов и их подвижность, а не на уровень тестостерона [29, 30].

В исследовании, посвященном оценке МС как отдаленного осложнения системной ХТ при лечении ГО у мужчин, было показано, что данный синдром напрямую связан с проведением ХТ и развитием гипогонадизма. В это ретроспективное исследование были включены 44 пациента с ГО, которым проводилась цисплатинсодержащая ХТ. С помощью компьютерной томографии авторы проанализировали изменения в количестве подкожного и висцерального жира и объеме мышечной массы. Исследования проводились до ХТ, сразу после нее, а также через 3, 6, 12 и 24 мес после окончания лечения. Было показано, что масса скелетных мышц значительно снижалась во время проведения ХТ и восстанавливалась только через 12 мес после ее окончания. Жировая масса увеличивалась через 3 мес после начала ХТ ($p = 0,004$), а у 34 (80,9 %) пациентов к концу ХТ наблюдалась повышенная жировая масса с постепенным ее увеличением с течением вре-

мени, не возвращаясь к исходному уровню в период от 6 до 24 мес после завершения ХТ [31].

По мнению большинства авторов, ОФЭ с ХТ может снижать уровень половых гормонов с последующим развитием вторичного гипогонадизма, что, в свою очередь, приводит к ожирению, МС, остеопорозу и сердечно-сосудистой патологии [32–34].

В исследование индийских коллег были включены 36 пациентов с ГО, 89 % из них получили платиносодержащую ХТ. У 78 % пациентов были отмечены признаки МС различной степени выраженности, при этом медиана времени до появления первых симптомов МС составила 143 дня [35].

В ретроспективном анализе G. Poniatowska и соавт. продемонстрирована корреляция гипогонадизма с риском возникновения МС. Авторы включили в анализ 338 пациентов с ГО яичка, у которых не отмечено прогрессирование заболевания в течение 2 лет после завершения лечения (ХТ проведена 56,5 % больных). Из анализа исключены пациенты с ГО обоих яичек, получившие лечение по поводу рецидива заболевания, а также заместительную гормонотерапию. Авторы разделили гипогонадизм на явный (снижение уровня общего тестостерона <8 нмоль/л) и скрытый (уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л). У 14 и 46 % пациентов развился явный и скрытый гипогонадизм соответственно. При проведении одно- и многофакторного анализа продемонстрировано, что III стадия заболевания (ОШ 2,56; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,16–5,61; $p = 0,019$) была независимым прогностическим фактором развития явного гипогонадизма. Возраст >40 лет имел пограничную значимость (ОШ 2,49; 95 % ДИ 0,97–6,41; $p = 0,059$). Для скрытого гипогонадизма только возраст >40 лет (ОШ 2,19; 95 % ДИ 1,16–4,15; $p = 0,016$) в однофакторном анализе оказался статистически значим. Критериям МС (≥ 3 факторов из 5: окружность талии ≥ 94 см, уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л, глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л и артериальная гипертензия) соответствовали 145 пациентов. Данный синдром был диагностирован у 25 % пациентов с нормальным уровнем тестостерона, у 49 % — со скрытым и у 73 % — с явным гипогонадизмом. Данная корреляция была подтверждена в одно- и многофакторном анализе ($p < 0,001$ для обоих видов гипогонадизма). Все 5 компонентов МС чаще всего отмечались среди пациентов с явным гипогонадизмом. В заключение авторы представили рекомендации по более тщательному мониторингу уровня общего тестостерона и своевременному началу заместительной гормонотерапии в случае необходимости [36].

В 2023 г. J. Vrouwe и соавт. опубликовали результаты систематического обзора литературы, посвященного развитию остеопороза и костных осложнений у пациентов с ГО яичка, получавших различное лечение.

В общей сложности в анализ вошел 2921 пациент. Было показано, что пациенты, которым после ОФЭ проводилась ХТ, имеют более низкую плотность костной ткани по сравнению с пациентами, которым проведена только ОФЭ. Эта тенденция четко прослеживается при долгосрочном периоде наблюдения. Было выявлено, что высокая концентрация ЛГ в сыворотке крови является фактором риска развития остеопороза, однако группы риска четко не сформированы. В проанализированных исследованиях не выявлена взаимосвязь между уровнем эстрадиола и состоянием костной ткани, скелетными осложнениями. С учетом молодого возраста предлагается уделять тщательное внимание состоянию костной системы у пациентов с ГО, перенесших комбинированное лечение. Роль остеомодифицирующих агентов в профилактике остеопороза и костных осложнений не определена. Авторы также отмечают небольшое число пациентов, включенных в каждое исследование, и отсутствие стандартизированных протоколов по сбору и обработке информации [37].

В настоящее время опубликовано большое число исследований, оценивающих кардиоваскулярные риски у пациентов с ГО, получивших ХТ на основе цисплатина. S. Kerns и соавт. представили результаты многоцентрового исследования с участием 1214 пациентов с ГО яичек, получивших цисплатинсодержащую ХТ, с оценкой отсроченной токсичности. Средний возраст пациентов составил 37 лет, время после завершения ХТ — 4,2 (1–30) года. Авторами отмечена высокая частота развития синдрома Рейно — у 33,4 % пациентов. Гипертоническая болезнь и тромбоэмболические осложнения наблюдались в 9,4 и 7,2 % случаев соответственно. Ишемическая болезнь сердца и сердечно-сосудистые осложнения выявлялись редко [38]. Однако в ранее опубликованных исследованиях при длительном периоде наблюдения был отмечен более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [39, 40].

Результаты 20-летнего наблюдения за пациентами с ГО показали, что в отсроченном периоде увеличиваются риски кардиальных осложнений, в том числе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в 5,7 и 3,1 раза соответственно, среди пациентов, которые получали только ХТ (режим ВЕР) ($n = 364$), по сравнению с группой пациентов, которым проводилось только оперативное лечение ($n = 206$). Отмече-

но, что атеросклероз наблюдался достаточно редко — только у 8 % пациентов. Авторы объясняют высокие риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов данной группы повреждением эндотелия сосудов и МС после проведенной ХТ [41].

По данным разных авторов, риск развития эректильной дисфункции у пациентов с ГО яичек, получивших лечение, в 4 раза выше, чем в контрольной группе, и он увеличивается при долгосрочном наблюдении [38].

Согласно данным проспективного исследования по изучению эректильной дисфункции у больных с ГО после проведения различных вариантов лечения (ХТ ± оперативное лечение), при 17-летнем периоде наблюдения продемонстрирован повышенный риск эректильной дисфункции у пациентов, получивших только ХТ (отношение рисков (ОР) 1,5), ХТ и оперативное лечение (ОР 2,1), лучевую терапию (ОР 1,7), самый высокий риск отмечался в случае комбинации этих вариантов лечения (ОР 3,2). Таким образом, было показано, что дополнительные методы лечения отрицательно влияют на эректильную функцию [42]. Основываясь на результатах проведенных исследований, большинство авторов приходят к выводу о значимом негативном влиянии ХТ на половую функцию пациентов, особенно в сочетании с другими методами лечения.

Заключение

Следует отметить, что подавляющее большинство представленных работ включает небольшую выборку пациентов. Рандомизированных исследований, посвященных проблемам поздних осложнений, практически нет. Для большей достоверности данных необходимо создание унифицированных международных критериев оценки того или иного вида токсичности. Очевидно, что мужчины, получавшие или получающие противоопухолевую терапию, нуждаются в оценке уровня общего тестостерона для диагностики гипогонадизма и своевременного начала заместительной гормонотерапии в целях коррекции качества жизни и профилактики дальнейших осложнений. Только крупные и грамотно спланированные многоцентровые исследования позволят разработать алгоритмы мониторинга и коррекции поздних НЯ противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Corona G., Goulis D.G., Huhtaniemi I. et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 2020;8(5):970–87. DOI: 10.1111/andr.12770
- Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(5):1715–44. DOI: 10.1210/jc.2018-00229
- Seftel A.D., Kathrins M., Niederberger C. Critical update of the 2010 endocrine society clinical practice guidelines for male hypogonadism: a systematic analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1104–15. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.06.002
- Afshar M., Patel H.R.H., Jain A. et al. Chronic tyrosine kinase inhibitor (TKI) use in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): can this lead to the adverse effect of hypogonadism? *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19(6):529–32. DOI: 10.1080/14737140.2019.1609355
- Bastin J., Werbrouck E., Verbiest A. et al. Prospective evaluation of hypogonadism in male metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted therapies. *Acta Clin Belg* 2019;74(3):169–79. DOI: 10.1080/17843286.2018.1476115
- Volta A.D., Delbarba A., Valcamonica F. et al. Gonadal function in male patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *In Vivo* 2023;37(1):410–6. DOI: 10.21873/invivo.13093
- Ralla B., Magheli A., Wolff I. et al. Prevalence of late-onset hypogonadism in men with localized and metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2016;98(2):191–7. DOI: 10.1159/000450652
- Weickhardt A.J., Doebele R.C., Purcell W.T. et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer* 2013;119(13):2383–90. DOI: 10.1002/cncr.28089
- Albarell F., Gaudy C., Castinetti F. et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2):195–204. DOI: 10.1530/EJE-14-0845
- Kassi E., Angelousi A., Asonitis N. et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma. *Cancer Med* 2019;8(15):6585–94. DOI: 10.1002/cam4.2533
- Ryder M., Callahan M., Postow M.A. et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):371–81. DOI: 10.1530/ERC-13-0499
- Peters M., Pearlman A., Terry W. et al. Testosterone deficiency in men receiving immunotherapy for malignant melanoma. *Oncotarget* 2021;12(3):199–208. DOI: 10.18632/oncotarget.27876
- Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D. et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):4078–85. DOI: 10.1210/jc.2014-2306
- Brunet-Possenti F., Opsomer M.A., Gomez L. et al. Immune checkpoint inhibitors-related orchitis. *Ann Oncol* 2017;28(4):906–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw696
- Fleishman S.B., Khan H., Homel P. et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol* 2010;28(34):5054–60. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.3818
- Howell S., Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(4):927–43. DOI: 10.1016/S0889-8529(05)70048-7
- Falk P., Severin M., Berglund Å. et al. Sex hormones and sperm parameters after adjuvant oxaliplatin-based treatment for colorectal cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022;31:100517. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100517
- Герминогенные опухоли у мужчин. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/germinogennye_opuholi-2.pdf
- Germ cell tumors in men. Clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/germinogennye_opuholi-2.pdf (In Russ.).
- Beyer J., Collette L., Sauve N. et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1554–62. DOI: 10.1200/JCO.20.03292
- Gillessen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
- Williams D., Birch R., Einhorn L. et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;316:1435–40. DOI: 10.1056/NEJM198706043162302
- Nichols C.R., Catalano P.J., Crawford E.D. et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1287–93. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1287
- Christian J.A., Huddart R.A., Norman A. et al. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003;21(5):871–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.155
- La Vignera S., Cannarella R., Duca Y. et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: a systematic review. *Front Endocrinol* 2019;10:264. DOI: 10.3389/fendo.2019.00264
- Nord C., Bjørø T., Ellingsen D. et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44(3):322–8. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00263-x
- Huddart R.A., Norman A., Moynihan C. et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93(2):200–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602677
- Khanal N., Ahmed S., Kalra M. et al. The effects of hypogonadism on quality of life in survivors of germ cell tumors treated with surgery alone versus surgery plus platinum-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020;28(7):3165–70. DOI: 10.1007/s00520-019-05117-0
- Brydøy M., Fosså S.D., Klepp O. et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1580–8. DOI: 10.1093/jnci/dji339
- Albrecht P.W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril* 1997;68(1):1–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(97)81465-3
- Howell S.J., Radford J.A., Ryder W.D., Shalet S.M. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1493–98. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1493
- Takai Y., Naito S., Kanno H. et al. Body composition changes following chemotherapy for testicular germ cell tumor: obesity is the long-term problem. *Asian J Androl* 2022;24(5):458–62. DOI: 10.4103/aja202195
- Nuver J., Smit A.J., Wolffenbuttel B.H. et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3718–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.176
- Willemse P.M., Burggraaf J., Hamdy N.A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer* 2013;109:60–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.226

34. Zaid M.A., Gathirua-Mwangi W.G., Fung C. et al. Clinical and genetic risk factors for adverse metabolic outcomes in North American testicular cancer survivors. *J Nat Compr Canc Netw* 2018;16:257–65. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7046
35. Pandey P., Dabkara D., Ganguly S. et al. Early metabolic syndrome in testicular germ cell tumors: A prospective study from India. *J Clin Oncol* 2022;40(16):e17010. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e17010
36. Poniatowska G., Michalski W., Kucharz J. et al. What is the damage? Testicular germ cell tumour survivors deficient in testosterone at risk of metabolic syndrome and a need for medical intervention. *Med Oncol* 2020;37(9):82. DOI: 10.1007/s12032-020-01407-4
37. Vrouwe J., Hennis P., Hamdy N. et al. Risk of osteoporosis in testicular germ cell tumour survivors: a systematic review of the literature. *BJUI Compass* 2023;4(1):24–43. DOI: 10.1002/bco2.183
38. Kerns S.L., Fung C., Monahan P.O. et al.; Platinum Study Group. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2018;36:1505–12. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0735
39. Huddart R.A., Norman A., Shahidi M. et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513–23. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.173
40. Meinardi M.T., Gietema J.A., van der Graaf W.T. et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725–32. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1725
41. Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649–57. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9362
42. Bandak M., Lauritsen J., Johansen C. Sexual function in a nationwide cohort of 2,260 survivors of testicular cancer after 17 years of followup. *J Urol* 2018;200(4):794–800. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.077

Вклад авторов

М.Е. Абрамов: разработка дизайна статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Э.Р. Израелян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 А.С. Царева: написание текста статьи, анализ полученных данных;
 А.А. Румянцев: разработка дизайна статьи, научное редактирование;
 К.А. Фирсов: научное редактирование;
 В.Б. Матвеев: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

M.E. Abramov: development of article design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
 E.R. Israelyan: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
 A.S. Tsareva: article writing, analysis of the obtained data;
 A.A. Rumyantsev: development of article design, scientific editing;
 K.A. Firsov: scientific editing;
 V.B. Matveev: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Е. Абрамов / M.E. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>
 Э.Р. Израелян / E.R. Israelyan: <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>
 А.С. Царева / A.S. Tsareva: <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
 А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
 К.А. Фирсов / K.A. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-4626-1295>
 В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.12.2024. Принята к публикации: 07.03.2025. Опубликовано онлайн: 30.04.2025.

Article submitted: 08.12.2024. Accepted for publication: 07.03.2025. Published online: 30.04.2025.

Для цитирования: Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов. Онкоурология 2025;21(1):126–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129>

For citation: Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(1):126–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-1-126-129>

Обсуждение подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком: резолюция по итогам совещания экспертов

Approaches to the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: resolution following the experts meeting

27 июня 2024 г.

27 июня 2024 г. в ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» состоялось совещание экспертов «Изменение парадигмы лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком» в целях обсуждения существующих подходов к терапии распространенного почечно-клеточного рака в Нижнем Новгороде и Нижегородской области, нерешенных задач по оказанию помощи больным на разных этапах, накопленного опыта применения комбинированной иммунотаргетной терапии, критериев выбора 1-й линии терапии при светлоклеточном и несветлоклеточном почечно-клеточном раке, изменения подхода к выбору 1-й линии терапии с 2024 г. в связи с обновлением Клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации по лечению рака почки от 06.12.2023.

Экспертами были представлены эпидемиологические данные по Нижегородской области. Согласно дополненным данным, на конец 2024 г. было зарегистрировано 684 больных почечно-клеточным раком (ПКР), из них 119 (17,3 %) пациентов на момент постановки диагноза имели IV стадию заболевания. Медиана возраста больных составила 62 года. Наиболее распространенными локализациями метастазов рака почки являлись легкие (66 %), кости (29 %), печень (5 %), поджелудочная железа (6 %); 40 % пациентов имели опухолевое поражение 2 и более локализаций. Эти данные свидетельствуют о несомненной актуальности проблемы лекарственной терапии метастатического ПКР (мПКР).

В докладе, посвященном выбору терапии 1-й линии у больных мПКР, было отмечено, что, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации (КР МЗ РФ) от 06.12.2023, комбинации ленватиниба с пембролизумабом, акситиниба с пембролизумабом и кабозантиниба с ниволумабом являются режимами предпочтения у всех ранее не леченных больных диссеминированным светлоклеточным раком

почки, независимо от группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) [1–4].

Для пациентов групп промежуточного и плохого прогноза по шкале IMDC к перечисленным опциям добавляется двойная иммунокомбинация, доказавшая свою эффективность у пациентов данной группы.

Показанием для включения комбинации ленватиниба с пембролизумабом в режимы предпочтения для всех пациентов с мПКР независимо от группы прогноза по IMDC явились результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы CLEAR, продемонстрировавшего значимое преимущество ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с ранее существовавшим стандартом 1-й линии терапии мПКР сунитинибом. По данным финального анализа CLEAR, иммунотаргетная комбинация статистически значимо увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП), являвшейся первичной конечной точкой исследования, с 9,2 до 23,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,47; 95 % доверительный

интервал (ДИ) 0,38–0,57), а также снижала риск смерти на 21 % (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99) и повышала частоту объективного ответа (ЧОО) с 36,7 до 71,3 % [5, 6].

У пациентов групп промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC комбинация леватиниба с пембролизумабом обеспечивала значимое преимущество в показателях ВБП — 22,1 мес против 5,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,34–0,55); медиана общей выживаемости (ОВ) в группе комбинации составила 47,9 мес против 34,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96), ЧОО — 72,4 и 28,8 % соответственно.

В группе благоприятного прогноза по IMDC комбинация достоверно увеличивала ВБП (28,6 мес против 12,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,35–0,71)) и ЧОО (68,2 % против 50,8 %) при частоте полных ответов, достигающей 20,9 %, однако разница результатов в отношении ОВ не достигла статистической значимости (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,58–1,52).

Подгрупповой анализ РКИ CLEAR продемонстрировал, что наибольшее преимущество в показателях ОВ и ВБП комбинация леватиниба с пембролизумабом предоставляет пациентам с неудаленной первичной опухолью и прогностически неблагоприятными локализациями метастазов (печень, кости) [6–8].

Почечно-клеточный рак с саркоматоидной дифференцировкой

В качестве предпочтительных режимов при саркоматоидной дифференцировке рака почки в КР МЗ РФ фигурируют комбинации, основанные на ниволумабе (с кабозантинибом или ипилимумабом), которые в субанализах регистрационных РКИ достоверно увеличивали ОВ и ВБП по сравнению с сунитинибом у пациентов этой популяции. В исследовании широкой клинической практики было показано, что комбинированная иммунотерапия ассоциирована с большей ЧОО при саркоматоидной дифференцировке опухоли по сравнению с иммунотаргетной терапией.

В исследовании CLEAR подгруппа пациентов с саркоматоидной дифференцировкой была немногочисленна ($n = 49$), тем не менее леватиниб с пембролизумабом обеспечивал достоверное увеличение ВБП, разница результатов в отношении ОВ не достигла статистической значимости [9]. Эти данные позволили внести комбинацию в список альтернативных режимов в КР МЗ РФ от 06.12.2023 для терапии пациентов с саркоматоидной дифференцировкой опухоли.

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак

Экспертами были представлены данные о современных возможностях противоопухолевой терапии несветлоклеточного ПКР (нПКР). Наиболее распространенными вариантами нПКР являются папиллярный (10–15 %) и хромофобный (5–8 %), другие

гистологические типы встречаются гораздо реже. Верификация нПКР представляет собой значительные трудности и ассоциирована с высокой частотой морфологических ошибок. Отмечено, что монотерапия тирозинкиназными ингибиторами, блокаторами mTOR, а также моноиммунотерапия ингибиторами PD-1 и комбинированная иммунотерапия обладают низкой эффективностью у пациентов данной категории. Наибольшая частота ответов отмечается при папиллярном, наименьшая — при хромофобном нПКР. При раке собирательных трубочек описаны эффекты, достигнутые на фоне химиотерапии, основанной на препаратах платины. При папиллярном раке почки, ассоциированном с высокой частотой мутаций *cMET*, эффективность MET-ингибиторов выше, чем у ингибиторов тирозинкиназ [10].

В КР МЗ РФ стандартом 1-й линии терапии папиллярного мПКР является MET-ингибитор кабозантиниб. Комбинация ниволумаба с кабозантинибом в исследовании II фазы (любой нПКР, $n = 40$) позволила добиться ЧОО 54 % (при папиллярном ПКР — 47 %). Комбинация леватиниба с пембролизумабом, изучавшаяся в однорукавном исследовании II фазы KEYNOTE-V61, включившем 152 больных нПКР, продемонстрировала высокую противоопухолевую активность с ЧОО 49 % при частоте полных ответов 6 %. Объективные ответы регистрировались при всех вариантах нПКР, включая папиллярный (ЧОО 54 %) и хромофобный (ЧОО 28 %). Иммунотаргетные комбинации являются альтернативными режимами для терапии 1-й линии при нПКР [11–18]. По данным исследования SUNNIFORECAST, двойная иммунотерапия также может быть рекомендована при несветлоклеточном раке почки и наличии саркоматоидной дифференцировки [19].

Место сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака

С учетом разных возможностей в различных регионах в плане лекарственного обеспечения не всегда назначается комбинированное лечение мПКР в 1-й линии всем больным. В связи с этим у пациентов группы благоприятного прогноза безотягощающих факторов (без высокой опухолевой нагрузки, выраженного болевого синдрома (5 и более баллов по визуальной аналоговой шкале), наличия метастазов в жизненно важных органах и угрозы быстрой декомпенсации в случае их незначительного увеличения) допустима терапия сунитинибом.

Двойная иммунотерапия

По данным исследования CheckMate 214, комбинация ипилимумаба с ниволумабом у больных светлоклеточным ПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза увеличивала медиану ВБП с 8,5 до 12,4 мес

в группе двойной иммунотерапии (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,87), медиана ОВ у пациентов группы ипилиму-маба с ниволумабом составила 46,7 мес против 26,0 мес в группе сунитиниба (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,59–0,81). ЧОО в группе двойной иммунотерапии была невысокой – 42 %, но ответы были длительными, медиана длительности ответа составила 82,8 мес [20].

По мнению экспертов, определенная группа пациентов может получить максимальную пользу от данного вида терапии. Это больные с бессимптомным течением опухолевого процесса и отсутствием болевого синдрома, статусом Карновского >80 % и так называемыми «благоприятными сайтами метастазирования» (лимфатические узлы и легкие).

После обсуждения представленных данных участниками совещания были предложены **критерии селекции кандидатов для иммунотаргетной терапии левватинибом с пембролизумабом**:

- больные светлоклеточным мПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC;
- больные светлоклеточным и несветлоклеточным мПКР группы благоприятного прогноза при на-

личии следующихотягощающих факторов, не входящих в прогностическую шкалу IMDC:

- высокая опухолевая нагрузка,
- выраженный болевой синдром (5 и более баллов по визуальной аналоговой шкале), обусловленный опухолью,
- наличие метастазов в жизненно важных органах с угрозой быстрой декомпенсации в случае незначительного увеличения метастазов;
- больные светлоклеточным и несветлоклеточным мПКР с неудаленной первичной опухолью и малым объемом поражения (малой опухолевой нагрузкой) с возможностью в дальнейшем циторедуктивного вмешательства при наличии ответа на терапию;
- пациенты вышеперечисленных категорий:
 - с отсутствием прорастания опухоли в крупные сосуды,
 - отсутствием неконтролируемой артериальной гипертензии,
 - хорошей комплаентностью к лечению,
 - статусом Карновского >70 % (по шкале ECOG >2 (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака)).

ЭКСПЕРТЫ:

Гамаюнов Сергей Викторович, д.м.н., главный врач ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения Нижегородской области (Нижний Новгород)

Носов Дмитрий Александрович, профессор РАН, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный онколог Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамед Закария, д.м.н., заведующий онкологическим отделением № 11 химиотерапии, дневной стационар ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

Белоглазова Наталья Алексеевна, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

Овчинникова Елена Георгиевна, к.м.н., заведующая дневным стационаром ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

Осипов Михаил Анатольевич, к.м.н., руководитель координационного центра противоопухолевой лекарственной терапии, заведующий онкологическим отделением № 4 химиотерапии, дневной стационар ГАУЗ НО «НИИ клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (дата обращения: 01.02.2024). Renal parenchyma cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4 (date of access: 01.02.2024). (In Russ.).
2. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) *versus* sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021;39(suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
3. Nocera L., Karakiewicz P.I., Wenzel M. et al. Clinical outcomes and adverse events after first-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *J Urol* 2022;207(1):16–24. DOI: 10.1097/JU.0000000000002252
4. Волкова М.И., Алексеев Б.Я., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2022;3s2(12):579–88. Volkova M.I., Alekseev B.Ya., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholi: prakticheskie rekomendatsii* = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2022;3s2(12):579–88. (In Russ.).
5. Motzer R., Porta C., Eto M. et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) *vs* sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2023;41.16_suppl:4502–4502. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4502
6. Grunwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting. 04–08 June, 2021. Virtual Format; abstract # 4560.
7. Zang P.D., Angeles A., Dorff T.B. et al. Immuno-oncology advances in genitourinary cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44(2):e430428. DOI: 10.1200/EDBK_43042
8. Grunwald V., Powles T., Eto M. et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* 2023;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1223282
9. Sawaya G.B.N., Dragomir A., Wood L.A. et al. Real-world assessment of clinical outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma with or without sarcomatoid features treated with first-line systemic therapies. *Eur Urol Oncol* 2024;7(3):570–80. DOI: 10.1016/j.euo.2023.11.016
10. Barata P., Tangen C., Plets M. et al. Final overall survival analysis of S1500: a randomized, phase II study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42(33):3911–6. DOI: 10.1200/JCO.24.00767
11. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer, version 2.2024. NCCN. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (date of access: 03.02.2024).
12. Choueiri T.K., Eto M., Motzer R. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2023;24(3):228–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00049-9
13. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study [published online ahead of print, 2022 Apr 27]. *Lancet Oncol* 2022;(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
14. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
15. Powles T., Plimack E.R., Soulieres D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020;21(12):e553]. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
16. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
17. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
18. Suarez C., Larkin J.M.G., Patel P. et al. Phase II study investigating the safety and efficacy of savolitinib and durvalumab in metastatic papillary renal cancer (CALYPSO) [published correction appears in *J Clin Oncol* 2023;41(23):3961]. *J Clin Oncol* 2023;41(14):2493–502. DOI: 10.1200/JCO.22.01414
19. Bergmann L., Albiges L., Ahrens M. et al. Interdisciplinary Renal Cell Carcinoma Working Group of the DKG (IAGN). Prospective randomised phase-II trial of ipilimumab/nivolumab *versus* standard of care in non-clear cell renal cell cancer – results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol* 2025;S0923-7534(25)00124-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.03.016
20. Tannir N.M., Albigès L., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):1026–38. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.07.727

Жанабаю Дербесеновичу Жумагазину – 70 лет

1 января 2025 г. исполнилось 70 лет члену-корреспонденту Российской академии естествознания, доктору медицинских наук Республики Казахстан и Российской Федерации, профессору Жанабаю Дербесеновичу Жумагазину.

Жанабай Дербесенович родился в поселке Зеленый Дол Хобдинского района Актюбинской области. После окончания Актюбинского государственного медицинского института в 1989 г. поступил в клиническую ординатуру по онкологии Всесоюзного онкологического научного центра академии медицинских наук СССР (Москва).

В 1992 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Возможности лечения рака предстательной железы с метастазами в кости» и был назначен заведующим отделением проктоурологии Западно-Казахстанского межобластного онкологического научно-практического объединения г. Актюбинска.

В 1996 г. Ж.Д. Жумагазин защитил докторскую диссертацию на тему «Химиотерапия и иммунотерапия рака предстательной железы». С 2001



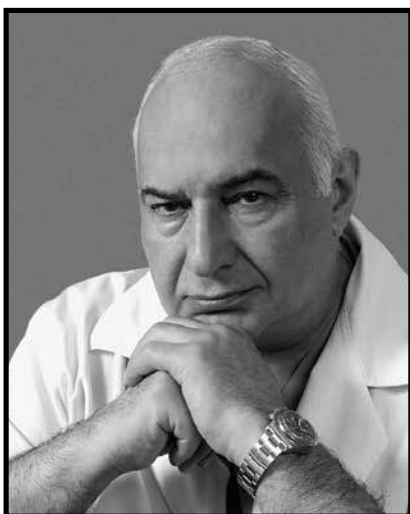
по 2004 г. возглавлял созданное им отделение онкоурологии Казахского НИИОР. В 2004 г. Высшая аттестационная комиссия Республики Казах-

стан присвоила ему ученое звание профессора. В 2011 г. он был назначен главным врачом городской инфекционной больницы Астаны.

Ж.Д. Жумагазиным впервые были изучены изменение иммунного статуса больных раком предстательной железы, комбинации химиопрепаратов и антиандрогенов. Впервые в Казахстане он применил методы иммунотерапии при раке почки и мочевого пузыря, стал выполнять промежностную биопсию при раке предстательной железы, цистопро- статэктомия с созданием резервуара, нефрэктомия с лимфодиссекцией при раке почки.

Жанабай Дербесенович Жумагазин – член Российского общества онкоурологов, член ассоциаций сосудистых урологов и репродуктологов России. Подготовил 5 кандидатов наук. Является автором 140 научных публикаций и 5 патентов на научные изобретения. Награжден орденом «Звезда Славы. Экономика Казахстана» (единственный выпуск в Республике Казахстан) в качестве свидетельства признания личного вклада в развитие экономики страны.

Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология» искренне поздравляют Жанабая Дербесеновича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, успехов в профессиональной и личной жизни!



Памяти выдающегося врача и ученого Михаила Ивановича Давыдова

8 февраля 2025 г. от тяжелой продолжительной болезни скончался Михаил Иванович Давыдов – в высшей степени талантливый клиницист, гениальный хирург, выдающийся ученый и великий Учитель.

Решение стать врачом Михаил Иванович принял, уже будучи взрослым сформировавшимся человеком. После окончания военного училища он 3 года служил в воздушно-десантных войсках, когда понял: его призвание – спасать жизни.

По окончании Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова в 1975 г. он поступил в ординатуру Российского онкологического научного центра, а в 2001 г. единогласно коллективом был избран директором Центра, оставаясь на этой должности до 2017 г.

Михаил Иванович Давыдов внес огромный вклад в формирование и развитие российской школы онкохирургии, ныне известной во всем мире.

Научная и практическая деятельность Михаила Ивановича была посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов хирургического лечения пациентов с опухолями легких, пищевода, желудка и средостения. Он разработал принципиально новую методику внутриплевральных и внутрибрюшных пищеводных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического исполнения, простотой, безопасностью и высокой функциональностью. Первым в онкохирургии М.И. Давыдов

стал проводить сложнейшие операции с пластикой и протезированием полых вен, легочных артерий и аорты. Совместно с коллегами-кардиохирургами он заложил основы кардиохирургии онкологических пациентов, существенно расширив возможности лечения рака.

Михаил Иванович передавал своим многочисленным ученикам не только знания, обучая виртуозной хирургической технике, но и свое уникальное отношение к жизни, профессии и пациентам.

Его отличали невероятная интуиция клинициста и преданность онкохирургии, которой он занимался со всей присущей ему страстью, готовность идти на риск ради малейшего шанса для спасения жизни пациента, смелость и принципиальность в решении организационных вопросов на должности президента Медицинской академии наук и главного онколога Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Михаил Давыдов был и будет ярчайшей звездой онкохирургии, изменившей представления об онкологии, еще на один шаг приблизив человечество к победе над раком.

Он навсегда останется в сердцах учеников, соратников, коллег, друзей и тысяч пациентов.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.