

№ 1 ОНКОУРОЛОГИЯ CANCER UROLOGY

2024

Том 20 / Vol. 20

**Определение уровня микроРНК в моче
для диагностики рака предстательной
железы**

**Гипофракционирование при проведении
лучевой терапии у больных раком
предстательной железы высокого риска
прогрессирования**

**Факторы риска и профилактика
тромбозоболоческих осложнений у больных
с опухолями мочеполовой системы**

XIX КОНГРЕСС

**РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
Москва, 2–4 октября 2024 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.

www.oncurology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

1
TOM 20
'24

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 oncurology.abvpress.ru/oncugr/index
Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Координатор А.А. Киричек
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@abvpress.ru

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

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)
Онкоурология. 2024.
Том 20. № 1. 1–176
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.oncurology.abvpress.ru

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

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

КООРДИНАТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Говоров Александр Викторович, д.м.н., заведующий онкоурологическим отделением № 80 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Articles should be sent to the electronic editorial system <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/index>

*Managing Editor N.V. Zhukova
Coordinating Editor A.A. Kirichek
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru*

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

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

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

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

Cancer urology. 2024.
Vol. 20. No 1. 1-176
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

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

1
VOL. 20
'24

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

COORDINATING EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Govorov, Aleksander V., MD, PhD, Head of the Urologic Oncology Department No. 80, S.P. Botkin City Clinical Hospital, 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, Russia)

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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 14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Б.Г. Гулиев, И.А. Поваго

Нефрометрические шкалы RENAL, PADUA, C-index, SPARE и ZONAL NePhRO при прогнозировании результатов лапароскопической резекции почки. 15

V. Grünwald, T. Powles, M. Eto, E. Kopyltsov, S.Y. Rha, C. Porta, R. Motzer, T.E. Hutson, M.J. Méndez-Vidal, S.H. Hong, E. Winquist, J.C. Goh, P. Maroto, T. Buchler, T. Takagi, J.E. Burgents, R. Perini, C. He, C.E. Okpara, J. McKenzie, T.K. Choueiri

Исследование III фазы CLEAR у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: анализ в подгруппах больных, получавших леватиниб с пембролизумабом и сунитиниб 24

Рак предстательной железы

Д.Р. Долотказин, Д.А. Аверинская, Е.Н. Князев, М.П. Райгородская, О.Е. Колодеева, О.Е. Колодеева, М.Ю. Шкурников, Б.Я. Алексеев

Оценка уровня miR-21-5p, miR-451a и miR-144-3p в моче при дифференциальной диагностике локализованного рака предстательной железы 36

С.В. Никулин, М.О. Силкина, А.В. Разумовская, М.П. Райгородская, Б.Я. Алексеев

Оптимизация метода определения чувствительности к доцетакселу с помощью опухолевых органоидов рака предстательной железы 44

В.И. Широкопад, А.А. Измайлов, Д.Г. Лунашко

Спасительная лимфаденэктомия при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании рака предстательной железы: анализ литературы и собственный опыт 52

П.В. Булычкин, Д.А. Екатеринушкин, С.И. Ткачев, А.В. Хачатурян, Г.Б. Наянов, Д.Д. Ладыко, Т.Д. Селезнева

Отдаленные результаты гипофракционной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования 60

Р.В. Новиков, Т.В. Живулина, В.В. Сысоева, В.В. Протошак, В.К. Карандашов, С.М. Гозалишвили, С.Н. Новиков

Методологические аспекты имплантации отечественного параростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения 67

A.S. Merseburger, N. Agarwal, A. Bhaumik, F. Lefresne, L.I. Karsh, A.J. Pereira de Santana Gomes, Á. Juárez Soto, R.W. Given, S.D. Brookman-May, S.D. Mundle, S.A. McCarthy, H. Uemura, S. Chowdhury, K.N. Chi, A. Bjartell

Апалутамид в комбинации с андрогендепривационной терапией в клинических подгруппах пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы: подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования TITAN 79

Рак мочевого пузыря

N. Belcaid, I. Dassar, A. Abdellaoui, M. Taleb

Phytosanitary products from agriculture associated with the development of bladder cancer among farm owners and farm workers: a systematic review 94

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.В. Протошак, М.В. Паронников, Е.Г. Карпущенко, А.В. Слепцов, П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, Р.В. Новиков
Малоинвазивное лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей: клинический случай 103

Е.В. Гребенкин, А.А. Кошмелёв, П. Моно, Е.О. Баранова, П.А. Попов, Д.П. Атаян, Д.Г. Пасечник, К.А. Павлов, М. Унцеско, И.Е. Шабанова, И.Р. Крючков, Н.В. Швед, А.В. Живов
Клинический случай серозной пограничной папиллярной опухоли яичка с овариальной стромой. 109

Н.И. Сорокин, В.К. Дзитиев, А.В. Кадрев, Н.В. Данилова, О.Ю. Нестерова, А.А. Стригунов, Д.А. Цигура, Е.В. Афанасьевская, Э.А. Галлямов, А.А. Камалов
Недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы: редкий клинический случай и систематический обзор данных литературы 116

А.А. Томилов, Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова
Клинический случай первичной транскорпоральной имплантации манжеты искусственного мочевого сфинктера 134

Н.С. Нургалиев, Е.А. Уколова, Э.Б. Сатбаева, А.А. Айдаркулов, Г.Т. Рахимов
Клинический случай лечения карциномы урахуса. 140

ОБЗОРЫ

М.Д. Тер-Ованесов, Д.М. Ягудаев, Е.В. Аниканова, К.И. Медведев
Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия 146

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, В.А. Самусевич, Э.Э. Мирзоев, А.О. Кортыхкова, М.Т. Айвазов, Ф.Э. Мирзоев
Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и ингибиторы иммунных контрольных точек 153

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Исакова-Сивак, К.В. Сивак, О.Н. Скрябин, В.В. Перепелица, Д.И. Сенгирбаев, Н.С. Буненков, П.Г. Осипов, Т.А. Леявина
Распространенность тромбозмоблических осложнений при опухолях мочеполовой системы, факторы риска и профилактика 164

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 174

To the Reviewers: Letter of Appreciation. 14

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

B.G. Guliev, I.A. Povago

Nephrometry scoring systems RENAL, PADUA, C-index, SPARE, and ZONAL NePhRO for prediction of partial nephrectomy outcomes. 15

V. Grünwald, T. Powles, M. Eto, E. Kopyltsov, S.Y. Rha, C. Porta, R. Motzer, T.E. Hutson, M.J. Méndez-Vidal, S.H. Hong, E. Winquist, J.C. Goh, P. Maroto, T. Buchler, T. Takagi, J.E. Burgents, R. Perini, C. He, C.E. Okpara, J. McKenzie, T.K. Choueiri

Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms 24

Prostate cancer

D.R. Dolotkazin, D.A. Averinskaya, E.N. Knyazev, M.P. Raigorodskaya, O.E. Kolodeeva, O.E. Kolodeeva, M.Yu. Shkurnikov, B.Ya. Alekseev

Assessment of miR-21-5p, miR-451a, and miR-144-3p level in urine in differential diagnosis of localized prostate cancer 36

S.V. Nikulin, M.O. Silkina, A.V. Razumovskaya, M.P. Raygorodskaya, B.Ya. Alekseev

Optimization of a method for determination of docetaxel sensitivity using prostate cancer organoids 44

V.I. Shirokorad, A.A. Izmailov, D.G. Lupashko

Salvage lymph node dissection in nodal oligorecurrent prostate cancer: literature review and our experience 52

P.V. Bulychkin, D.A. Ekaterinushkin, S.I. Tkachev, A.V. Khachaturyan, G.B. Nayanov, D.D. Ladyko, T.D. Selezneva

Long-term outcomes of hypofractionated radiation therapy in patients with high risk prostate cancer 60

R.V. Novikov, T.V. Zhivulina, V.V. Sysoeva, V.V. Protoshchak, V.K. Karandashov, S.M. Gozalishvili, S.N. Novikov

Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin 67

A.S. Merseburger, N. Agarwal, A. Bhaumik, F. Lefresne, L.I. Karsh, A.J. Pereira de Santana Gomes, Á. Juárez Soto, R.W. Given, S.D. Brookman-May, S.D. Mundle, S.A. McCarthy, H. Uemura, S. Chowdhury, K.N. Chi, A. Bjartell

Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study 79

Urinary bladder cancer

N. Belcaid, I. Dassar, A. Abdellaoui, M. Taleb

Phytosanitary products from agriculture associated with the development of bladder cancer among farm owners and farm workers: a systematic review 94

CLINICAL NOTES

V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, E.G. Karpushchenko, A.V. Sleptsov, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, R.V. Novikov

Minimally invasive treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: clinical case 103

E.V. Grebenkin, A.A. Koshmelev, P. Monod, E.O. Baranova, P.A. Popov, D.P. Atayan, D.G. Pasechnik, K.A. Pavlov, M. Untesco, I.E. Shabanova, I.R. Kryuchkov, N.V. Shved, A.V. Zhivov

Clinical case of testicular serous papillary tumor with ovarian stroma 109

<i>N.I. Sorokin, V.K. Dzitiev, A.V. Kadrev, N.V. Danilova, O.Yu. Nesterova, A.A. Strigunov, D.A. Tsigura, E.V. Afanas'evskaya, E.A. Gallyamov, A.A. Kamalov</i> Undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma: a rare clinical case and systematic literature review	116
<i>A.A. Tomilov, E.I. Veliev, E.N. Golubtsova</i> Clinical case of primary transcorporeal artificial urinary sphincter cuff implantation	134
<i>N.S. Nurgaliyev, E.A. Ukolova, E.B. Satbaeva, A.A. Aydarkulov, G.T. Rakhimov</i> Clinical case of urachal carcinoma treatment	140
 REVIEWS	
<i>M.D. Ter-Ovanesov, D.M. Yagudaev, E.V. Anikanova, K.I. Medvedev</i> Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy	146
<i>A.Yu. Pavlov, A.G. Dzhidzaria, R.A. Gafanov, V.A. Samusevich, E.E. Mirzoev, A.O. Kortyshkova, M.T. Aivazov, F.E. Mirzoev</i> Metastatic castration-resistant prostate cancer and immune checkpoint inhibitors	153
 TOPICAL PROBLEM	
<i>S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Isakova-Sivak, K.V. Sivak, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, D.I. Sengirbaev, N.S. Bunenkov, P.G. Osipov, T.A. Lelyavina</i> Thromboembolic complications in urogenital cancers: incidence, risk factors and prevention	164
INFORMATION FOR AUTHORS	174

Благодарность рецензентам

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

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

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору Б.Г. Гулиеву, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.С. Артемьевой, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Бульчкину, 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 2024 г.

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

To the Reviewers: Letter of Appreciation

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

In 2024, the journal's pool of external reviewers consists of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskiy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor B.G. Guliev; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuysenko; 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 2024.

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

Нефрометрические шкалы RENAL, PADUA, C-index, SPARE и ZONAL NePhRO при прогнозировании результатов лапароскопической резекции почки

Б.Г. Гулиев, И.А. Поваго

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

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievb@mail.ru

Введение. Современные методы визуализации позволяют выявлять новообразования почек на ранних стадиях, что наряду с активным развитием эндовидеохирургических технологий привело к увеличению количества органосохраняющих операций и их эффективности. Нефрометрические шкалы RENAL, PADUA, C-index, ZONAL NePhRO и SPARE активно используются для предоперационного прогнозирования исхода резекции опухоли почки.

Цель исследования – оценить эффективность указанных нефрометрических шкал относительно прогнозирования результатов малоинвазивной резекции опухоли почки.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 90 пациентов (43 (47,8 %) мужчин и 47 (52,2 %) женщин), которым в период с сентября 2021 г. по май 2023 г. была выполнена резекция опухоли почки лапароскопическим или роботическим доступом в центре урологии Мариинской больницы. Медиана возраста пациентов составила 61 год (межквартильный размах (interquartile range, IQR) 48–69 лет). Опухоль левой почки диагностирована у 46 (51,1 %), правой почки – у 44 (48,9 %) больных.

Результаты. Среднее время операции составило 132 ± 39 мин. Медианы времени тепловой ишемии и объема интраоперационной кровопотери составили 15 мин (IQR 12–20 мин) и 150 мл (IQR 70–257,5 мл) соответственно. Среднее значение уровня гемоглобина и эритроцитов в крови до операции – 132 ± 15 г/л и $4,6 \pm 0,63 \times 10^{12}$ /л, после нее – 119 ± 16 г/л и $4,06 \pm 0,6 \times 10^{12}$ /л соответственно. Медиана уровня креатинина и среднее значение скорости клубочковой фильтрации до операции составили 83,5 мкмоль/л (IQR 72–97 мкмоль/л) и 76,9 \pm 21 мл/мин, в раннем послеоперационном периоде – 83 мкмоль/л (IQR 70–100 мкмоль/л) и 76,4 \pm 24 мл/мин соответственно. Наибольшая взаимосвязь выявлена между шкалами RENAL и PADUA ($r = 0,907$; $p < 0,001$), незначительно меньшее значение было при сравнении шкал PADUA и SPARE, а также PADUA и C-index ($r = 0,856$; $p < 0,001$ и $r = -0,785$; $p < 0,001$ соответственно). Шкала RENAL была прогностически важной при оценке объема интраоперационной кровопотери и продолжительности времени операции ($r = 0,881$; $p = 0,001$ и $r = 0,854$; $p < 0,001$ соответственно). Шкала PADUA продемонстрировала высокую предиктивную эффективность времени тепловой ишемии ($r = 0,775$; $p = 0,001$). Шкала C-index была значима при определении объема интраоперационной кровопотери и времени операции ($r = -0,807$; $p = 0,001$ и $r = -0,797$; $p = 0,001$ соответственно).

Заключение. Все перечисленные нефрометрические шкалы показали высокую предиктивную эффективность, но наиболее ценными были шкалы RENAL и PADUA.

Ключевые слова: опухоль почки, резекция почки, нефрометрическая шкала, RENAL, PADUA, C-index, ZONAL NePhRO, SPARE

Для цитирования: Гулиев Б.Г., Поваго И.А. Нефрометрические шкалы RENAL, PADUA, C-index, SPARE и ZONAL NePhRO при прогнозировании результатов лапароскопической резекции почки. Онкоурология 2024;20(1):15–23.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-15-23>

Nephrometry scoring systems RENAL, PADUA, C-index, SPARE, and ZONAL NePhRO for prediction of partial nephrectomy outcomes

B.G. Guliev, I.A. Povago

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

Contacts: Bakhman Gidayatovich Guliev gulievb@mail.ru

Background. Modern imaging methods make it possible to detect kidney tumors at early stages which, along with active development of laparoscopic technologies, has led to an increase in the number of nephron-sparing surgeries and their effectiveness. The RENAL, PADUA, C-index, ZONAL NePhRO, and SPARE nephrometry score systems are actively used to predict outcomes of partial nephrectomy.

Aim. To evaluate the effectiveness of nephrometry scores in predicting the results of minimally invasive partial nephrectomy.

Materials and methods. The data on 90 patients who underwent laparoscopic or robotic partial nephrectomy at the Urology Center of the Mariinsky Hospital from September 2021 to May 2023 were retrospectively evaluated. There were 43 men (47.8 %) and 47 women (52.2 %). The median age of patients was 61 years (interquartile range (IQR) 48–69). Tumor of the left kidney was diagnosed in 46 (51.1 %) patients, and tumor of the right kidney in 44 (48.9 %) patients.

Results. Mean operative time was 132 ± 39 minutes. Median warm ischemia time and intraoperative blood loss were 15 minutes (IQR 12–20 min) and 150 mL (IQR 70–257.5), respectively. Mean hemoglobin level and red blood cell count before surgery were 132 ± 15 g/L and $4.6 \pm 0.63 \times 10^{12}$ /L, respectively. After the surgery, the mean values were 119 ± 16 g/L and $4.06 \pm 0.6 \times 10^{12}$ /L, respectively. Median creatinine and mean glomerular filtration rate before surgery were $83.5 \mu\text{mol/L}$ (IQR 72–97 $\mu\text{mol/L}$) and 76.9 ± 21 mL/min, respectively; in the early postoperative period, $83 \mu\text{mol/L}$ (IQR 70–100 $\mu\text{mol/L}$) and 76.4 ± 24 mL/min, respectively. The strongest relationship was established between the RENAL and PADUA scores ($r = 0.907$; $p < 0.001$), a slightly weaker relationship was found for the PADUA and SPARE scores, as well as PADUA and C-index ($r = 0.856$; $p < 0.001$ and $r = -0.785$; $p < 0.001$, respectively). The RENAL score showed high predictive value in assessing the volume of intraoperative blood loss and operative time ($r = 0.881$; $p = 0.001$ and $r = 0.854$; $p < 0.001$, respectively). The PADUA scale demonstrated high predictive efficiency for warm ischemia time ($r = 0.775$; $p = 0.001$). C-index significantly predicted the volume of intraoperative blood loss and operative time ($r = -0.807$; $p < 0.001$ and $r = -0.797$; $p = 0.001$, respectively).

Conclusion. All of the above nephrometry scores showed high predictive efficiency, but the RENAL and PADUA scores were the most valuable.

Keywords: kidney tumor, partial nephrectomy, nephrometry score, RENAL, PADUA, C-index, ZONAL NePhRO, SPARE

For citation: Guliev B.G., Povago I.A. Nephrometry scoring systems RENAL, PADUA, C-index, SPARE, and ZONAL NePhRO for prediction of partial nephrectomy outcomes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):15–23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-15-23>

Введение

Современные методы визуализации позволяют выявлять новообразования почек на ранних стадиях, что наряду с активным развитием эндовидеохирургических технологий привело к увеличению количества органосохраняющих операций и их эффективности. При локализованном раке почки выполнение нефронсберегающих вмешательств лапароскопическим или робот-ассистированным доступом становится основным методом хирургического лечения пациентов с данной патологией [1–4]. Снижение количества выполняемых радикальных нефрэктомий также обусловлено тем, что после данной операции существует высокий риск развития хронической болезни почек и ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Большая вариабельность анатомии сосудистой и полостной систем почки, размера и расположения опухоли относительно чашечно-лоханочной системы и сосудов почки, а также других близлежащих органов может быть причиной технических сложностей при выполнении резекции опухоли, даже у хирургов с достаточным опытом [6].

Нефрометрические шкалы RENAL [7], PADUA [8] и C-index [9] являются наиболее популярными и часто используются для предоперационного прогнозирования исхода резекции опухоли почки. Также

на их основе была создана упрощенная система нефрометрии SPARE [10] и недавно разработана шкала ZONAL NePhRO [11]. Все эти нефрометрические системы разработаны на основе методов визуализации и оценки радиологических анатомических показателей, включающих размер опухоли, ее расположение относительно синуса и полюса почки, характер экзодифтного или эндодифтного роста, а также прорастание образования в чашечно-лоханочную систему и крупные ренальные сосуды.

В литературе встречаются работы, сравнивающие эффективность 2 или 3 нефрометрических шкал при резекции почки [12–15].

Цель исследования — оценить эффективность указанных нефрометрических шкал относительно прогнозирования результатов малоинвазивной резекции опухоли почки.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ данных 90 пациентов (43 (47,8 %) мужчин и 47 (52,2 %) женщин), которым в период с сентября 2021 г. по май 2023 г. была выполнена резекция опухоли почки лапароскопическим или роботическим доступом в центре урологии Мариинской больницы. Медиана возраста пациентов составила 61 год (межквартильный размах

(interquartile range, IQR) 48–69 лет). Опухоль левой почки диагностирована у 46 (51,1 %), правой почки – у 44 (48,9 %) больных. У всех пациентов оценены предоперационные и послеоперационные лабораторные показатели, выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов мочевыводящей системы с внутривенным контрастированием.

В предоперационном периоде была выполнена стратификация сложности резекции опухоли почки по шкалам RENAL, PADUA, C-Index, ZONAL NePhRO и SPARE. Опухоли были распределены как образования низкой (4–6), средней (7–9) и высокой (10–12) сложности для RENAL; низкой (6–7), средней (8–9) и высокой (10–14) сложности для PADUA; низкой (>2,5) и высокой (<2,5) сложности для C-index; низкой (4–6), средней (7–9) и высокой (10–12) сложности для ZONAL NePhRO; низкой (0–3), средней (4–7) и высокой (8–10) сложности для SPARE.

Оперативное пособие выполнялось одним опытным урологом, который владеет навыками как лапароскопической, так и робот-ассистированной хирургии. Тепловая ишемия путем пережатия сегментарной артерии применялась у всех больных. Пациентов после безышемической резекции в исследование не включали.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS 26.0. Непрерывные данные, которые считали нормально распределенными, записывали в виде их среднего и стандартного отклонения. При асимметричности данных их записывали в виде медианы и IQR. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки корреляции шкал относительно друг друга, а также периоперационных данных относительно нефрометрических шкал применяли критерий Спирмена. Критерий Краскела–Уоллиса использовали для оценки взаимосвязи между уровнями шкал (низкая, средняя и высокая сложность) и вышеупомянутыми периоперационными переменными. При обнаружении значимой разницы парные сравнения с поправкой Бонферрони ($p < 0,017$) проводили с использованием критериев Манна–Уитни.

Результаты

Резекция почки была успешной у всех больных. Ни у одного из прооперированных пациентов не выполнена конверсия доступа. Среднее время операции составило 132 ± 39 мин. Медианы времени тепловой ишемии (ВТИ) и объема интраоперационной кровопотери составили 15 мин (IQR 12–20 мин) и 150 мл (IQR 70–257,5 мл) соответственно.

Средние значения таких лабораторных показателей, как уровень гемоглобина и эритроцитов в крови, до операции составили 132 ± 15 г/л и $4,6 \pm 0,63 \times 10^{12}$ /л, после нее – 119 ± 16 г/л и $4,06 \pm 0,6 \times 10^{12}$ /л соответственно. Медиана уровня креатинина и среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Таблица 1. Клинические данные пациентов ($n = 90$)

Table 1. Clinical characteristics of the patients ($n = 90$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	43 (47,8) 47 (52,2)
Возраст (IQR), лет Age (IQR), years	61 (48–69)
Локализация, n (%): Location, n (%): правая почка right kidney левая почка left kidney	44 (48,9) 46 (51,1)
Периоперационные показатели Perioperative characteristics	
Гемоглобин, г/л: Hemoglobin, g/L: до операции before surgery после операции after surgery	132 ± 15 119 ± 16
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л: Red blood cells, $\times 10^{12}$ /L: до операции before surgery после операции after surgery	$4,6 \pm 0,63$ $4,06 \pm 0,6$
Креатинин (IQR), мкмоль/л: Creatinine (IQR), $\mu\text{mol/L}$: до операции before surgery после операции after surgery	83,5 (72–97) 83 (70–100)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин: Glomerular filtration rate, mL/min: до операции before surgery после операции after surgery	$76,9 \pm 21$ $76,4 \pm 24$
Объем кровопотери (IQR), мл Estimated blood loss (IQR), mL	150 (70–257,5)
Время тепловой ишемии (IQR), мин Warm ischemia time (IQR), min	15 (12–20)
Среднее время операции \pm SD, мин Mean operative time \pm SD, min	132 ± 39

Примечание. Здесь и в табл. 2: IQR – межквартильный размах; SD – стандартное отклонение.

Note. Here and in table 2: IQR – interquartile range; SD – standard deviation.

до операции – 83,5 мкмоль/л (IQR 72–97 мкмоль/л) и 76,9 ± 21 мл/мин, в раннем послеоперационном периоде – 83 мкмоль/л (IQR 70–100 мкмоль/л) и 76,4 ± 24 мл/мин соответственно (табл. 1).

Сумма баллов по нефрометрическим шкалам RENAL, PADUA, ZONAL NePhRO, SPARE составила 7 (IQR 5–8), 7 (IQR 7–9), 8 (IQR 6–9) и 2 (IQR 0–4,25) соответственно. Среднее значение по шкале C-index составило 1,67 ± 0,98 балла.

Трифекта (ВТИ <20 мин, отрицательный хирургический край, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде) была достигнута у 68 (75,6 %) пациентов. Число пациентов, у которых не была достигнута

трифекта, составило 22 (24,6 %) (табл. 2). Основной причиной недостижения трифекты было ВТИ >20 мин у 12 пациентов и объем кровопотери >500 мл у 5 пациентов. Также у 5 пациентов было одновременное увеличение ВТИ и объема интраоперационной кровопотери выше порогового значения. Положительный хирургический край не обнаружен ни у одного из прооперированных пациентов.

Корреляционный анализ Спирмена показал, что все указанные нефрометрические шкалы в значительной степени коррелируют друг с другом. Наибольшая взаимосвязь установлена между шкалами RENAL и PADUA ($r = 0,907$; $p < 0,001$), незначительно меньший

Таблица 2. Данные о достижении трифекты относительно уровня риска сложности опухоли

Table 2. Data on strict Trifecta achievement relative to nephrometry scores and risk groups

Шкала Scale	Медиана (IQR)/ среднее значение ± SD, баллы Median (IQR)/ mean ± SD	Риск (баллы) Risk (score)	n (%)	Трифекта (n = 68 (75,6 %)), n (%) Trifecta (n = 68 (75.6 %)), n (%)	Трифекта не достигнута (n = 22 (24,6 %)), n (%) No Trifecta (n = 22 (24.6 %)), n (%)	p
RENAL	7 (5–8)	Низкий (4–6) Low (4–6)	39 (43,3)	36 (53)	3 (13,6)	0,001
		Средний (7–9) Moderate (7–9)	39 (43,3)	26 (38,2)	13 (59,1)	
		Высокий (10–12) High (10–12)	12 (13,4)	6 (8,8)	6 (27,3)	
PADUA	7 (7–9)	Низкий (6–7) Low (6–7)	46 (51,1)	41 (60,3)	5 (22,7)	0,004
		Средний (8–9) Moderate (8–9)	26 (28,9)	16 (23,6)	10 (45,5)	
		Высокий (10–14) High (10–14)	18 (20,0)	11 (16,1)	7 (31,8)	
ZONAL NePhRO	8 (6–9)	Низкий (4–6) Low (4–6)	24 (26,7)	23 (33,9)	1 (4,5)	0,006
		Средний (7–9) Moderate (7–9)	44 (48,8)	32 (47,1)	12 (54,6)	
		Высокий (10–12) High (10–12)	22 (24,5)	13 (19,0)	9 (40,9)	
SPARE	2 (0–4,25)	Низкий (0–3) Low (0–3)	65 (72,3)	54 (79,4)	11 (50,0)	0,004
		Средний (4–7) Moderate (4–7)	20 (22,1)	13 (19,0)	7 (31,7)	
		Высокий (8–10) High (8–10)	5 (5,6)	1 (1,6)	4 (18,3)	
C-index	1,67 ± 0,98	Низкий (>2,5) Low (>2,5)	22 (38,8)	21 (31,5)	1 (4,5)	0,017
		Высокий (<2,5) High (<2,5)	68 (61,2)	47 (68,5)	21 (95,5)	

показатель был при сравнении шкал PADUA и SPARE, а также PADUA и C-index ($r = 0,856; p < 0,001$ и $r = -0,785; p < 0,001$ соответственно).

Шкала RENAL показала высокую прогностическую ценность при оценке объема интраоперационной кровопотери и продолжительности времени операции ($r = 0,881; p = 0,001$ и $r = 0,854; p < 0,001$ соответственно). PADUA продемонстрировала высокую предиктивную эффективность ВТИ ($r = 0,775; p = 0,001$). Шкала C-index показала высокую значимость определения объема интраоперационной кровопотери и времени операции ($r = -0,807; p < 0,001$ и $r = -0,797; p = 0,001$ соответственно). Остальные нефрометрические шкалы также продемонстрировали хорошие статистически значимые предиктивные показатели. Однако возраст не являлся статистически значимым предиктором ни в одной из нефрометрических шкал (табл. 3).

При оценке отношения групп риска шкал и периоперационных результатов ВТИ, объема интраоперационной кровопотери и времени операции взаимосвязь была статистически значима в шкалах RENAL

и ZONAL NePhRO. Отношение групп риска и объема кровопотери было статистически незначимо в шкалах SPARE и C-index, время операции не имело статистической значимости в шкале PADUA (табл. 4).

При парном сравнении групп риска и периоперационных показателей объем кровопотери имел статистически значимое отношение между низким и средним риском в шкале RENAL ($p = 0,001$), между низким и средним ($p = 0,004$), низким и высоким ($p < 0,001$) риском в шкале PADUA, а также между низким и высоким риском в шкале ZONAL NePhRO ($p < 0,001$). Время операции было статистически значимо в шкалах RENAL, ZONAL NePhRO, SPARE между низким и средним ($p = 0,001$), низким и высоким ($p = 0,002$), низким и средним ($p = 0,003$) риском соответственно. ВТИ имело статистически значимое отношение у низкого и среднего ($p < 0,001$), низкого и высокого ($p = 0,013$) риска по шкале RENAL. У шкалы PADUA значимыми были низкий и средний ($p = 0,014$) риски, а у шкал ZONAL NePhRO и SPARE – низкий и высокий риски ($p = 0,001$ и $p = 0,013$ соответственно).

Таблица 3. Сравнение нефрометрических шкал между собой и в отношении периоперационных показателей

Table 3. Comparison of the nephrometry scores and perioperative variables

Шкала/показатель Scale/characteristic	RENAL		PADUA		C-Index		ZONAL NePhRO		SPARE	
	Коэффициент r Coefficient r	p	Коэффициент r Coefficient r	p	Коэффициент r Coefficient r	p	Коэффициент r Coefficient r	p	Коэффициент r Coefficient r	p
RENAL	–		0,907	<0,001	–0,837	<0,001	0,764	<0,001	0,796	<0,001
PADUA	0,907	<0,001	–		–0,785	<0,001	0,772	<0,001	0,856	<0,001
C-Index	–0,837	<0,001	–0,785	<0,001	–		–0,758	<0,001	–0,762	<0,001
ZONAL NePhRO	0,764	<0,001	0,772	<0,001	–0,758	<0,001	–		0,730	<0,001
SPARE	0,796	<0,001	0,856	<0,001	–0,762	<0,001	0,73	<0,001	–	
Возраст Age	–0,113	0,287	–0,137	0,197	0,081	0,446	0,065	0,542	–0,076	0,478
Объем кровопотери Estimated blood loss	0,881	0,001	0,845	<0,001	–0,807	0,001	0,663	<0,001	0,403	0,001
Время тепловой ишемии Warm ischemia time	0,716	0,001	0,775	0,001	–0,467	<0,001	0,412	0,001	0,630	<0,001
Время операции Operative time	0,854	<0,001	0,837	<0,001	–0,797	0,001	0,595	<0,001	0,497	0,001

Таблица 4. Отношение групп риска шкал и периоперационных результатов
 Table 4. Correlation between the risk groups per the nephrometry scores and perioperative outcomes

Показатель Characteristic	RENAL				PADUA			
	Низкий риск (4–6) Low risk (4–6)	Средний риск (7–9) Moderate risk (7–9)	Высокий риск (10–12) High risk (10–12)	<i>p</i>	Низкий риск (6–7) Low risk (6–7)	Средний риск (8–9) Moderate risk (8–9)	Высокий риск (10–14) High risk (10–14)	<i>p</i>
Медиана возраста (IQD), лет Median age (IQD), years	60 (49–73)	63 (55–68)	53 (47–67)	С/н N/s	62,5 (48–73)	61 (55–68)	57 (47–69)	С/н N/s
Медиана времени тепловой ишемии (IQD), мин Median warm ischemia time (IQD), min	13 (10–16)	18 (14–22)	19 (13,75–23,75)	<0,001	13 (10–17,25)	19,5 (14–24,25)	17,5 (14,75–20,25)	0,003
Медиана объема кровопотери (IQD), мл Median estimated blood loss (IQD), mL	70 (50–150)	150 (100–280)	375 (162–725)	<0,001	70 (50–182)	165 (100–312)	270 (120–462,5)	<0,001
Среднее время операции ± SD, мин Mean operative time ± SD, min	113 ± 31	146 ± 41	147 ± 34	<0,001	120,5 ± 36,5	143,4 ± 44,8	145,8 ± 31,1	С/н N/s

Примечание. С/н – статистически незначимо; IQR – межквартильный размах; SD – стандартное отклонение.
 Note. N/s – non significant; IQR – interquartile range; SD – standard deviation.

Обсуждение

Размер и расположение опухоли почки оказывают важное влияние на результаты резекции образования. Поэтому планирование данной операции с учетом нефрометрических шкал может помочь подобрать наиболее подходящую тактику хирургического пособия и прогнозировать развитие возможных интраоперационных сложностей.

Z.Y. Zhang и соавт. провели ретроспективный анализ данных 245 пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию почки, у которых сравнивали показатели по шкалам относительно риска развития интраоперационных осложнений. Авторы не обнаружили различий между шкалами PADUA и RENAL и стадией опухоли или периоперационными осложнениями [12].

K. Karamik и соавт. проанализировали результаты использования шкал RENAL, PADUA и C-index относительно периоперационных исходов у 78 пациентов, подвергнутых резекции почки. После статистического анализа авторы сделали вывод, что все 3 шкалы были связаны с показателями времени операции, ВТИ и объема кровопотери. Показатель C-index коррелировал с послеоперационными функциональными

изменениями почек. Однако эти значения не продемонстрировали статистической значимости в одномерном и многомерном анализе [13].

A.W.P. Maxwell и соавт. на основе ретроспективных данных 207 пациентов проанализировали возможность оценки риска рецидива опухоли почки после термической абляции посредством применения нефрометрических шкал, а также максимального значения диаметра опухоли. Для количественной оценки касательно местного рецидива опухоли использовались индекс Harrell C и регрессионные методы риска. Было обнаружено, что показатели RENAL (доверительный интервал 1,43; $p = 0,003$) и PADUA (доверительный интервал 1,80; $p = 0,0001$) были статистически значимы относительно диагностики рецидивов, в то время как методы регрессии продемонстрировали лишь слабый или средний уровень значимости в соответствии с результатами индекса Harrell C (индекс C 0,68 и 0,75 соответственно) [16].

R.G. Alvim и соавт. ретроспективно сравнили результаты прогнозирования хирургических исходов при резекции почки с помощью шкал ABC (Arterial Based Complexity), RENAL и PADUA. Проанализировав

ZONAL NePhRO				SPARE				C-index		
Низкий риск (4–6) Low risk (4–6)	Средний риск (7–9) Moderate risk (7–9)	Высокий риск (10–12) High risk (10–12)	<i>p</i>	Низкий риск (0–3) Low risk (0–3)	Средний риск (4–7) Moderate risk (4–7)	Высокий риск (8–10) High risk (8–10)	<i>p</i>	Низкий риск (>2,5) Low risk (>2,5)	Высокий риск (<2,5) High risk (<2,5)	<i>p</i>
58 (45–67)	62 (55–69)	62 (47–69)	C/Н N/s	62 (53–71)	58 (40–66)	62 (38–75)	C/Н N/s	60 (48–68)	66 (52–71)	C/Н N/s
13 (10–16)	15,5 (12,25–20,75)	20 (14–25)	0,001	14 (10–18)	19,5 (14,25–20,75)	25 (19–26,5)	0,001	12 (10–15)	17 (13–21,5)	<0,001
70 (50–100)	150 (73,7–242,5)	240 (120–400)	<0,001	100 (50–210)	165 (105–325)	350 (225–1300)	C/Н N/s	50 (50–125)	150 (100–325)	C/Н N/s
112 ± 33,2	133 ± 41,4	150,6 ± 33,1	0,004	123,5 ± 39	155 ± 29	154 ± 43	0,002	112,8 ± 35,2	138 ± 39,1	0,009

данные 307 больных, авторы пришли к заключению, что системы ABC, RENAL и PADUA имеют сходную эффективность для прогнозирования объема интраоперационной кровопотери ($p \leq 0,01$) и ВТИ ($p < 0,0001$) при выполнении операции и, таким образом, являются одинаково полезными для оценки сложности резекции почки. Однако только шкала RENAL была связана с послеоперационным значением СКФ ($p = 0,044$), поэтому ее эффективность по данному показателю нельзя было сравнить с ABC или PADUA [14].

К. Karamik и соавт. в исследовании изучили возможность предсказания шкал RENAL, PADUA и C-index для достижения трифекты у 91 пациента, перенесшего роботическую резекцию опухоли почки. Все шкалы показали хорошую предиктивность достижения трифекты и были независимы друг от друга (площади под кривой (AUC) для RENAL, PADUA и C-index составили 0,782, 0,838 и 0,828 соответственно), а также ни одна шкала по своей результативности не уступала остальным [17].

Y.D. Wang и соавт. оценивали шкалы RENAL, PADUA, C-index и CSA (Contact Surface Area) для изучения функции почки после резекции у 40 пациентов

с помощью нефросцинтиграфии. Корреляционный анализ Спирмена показал, что 4 шкалы коррелировали друг с другом от умеренного уровня до высокого. Самые сильные значения корреляции были между CSA и C-index ($r = -0,885$; $p < 0,001$), за которым следовали RENAL и PADUA ($r = 0,778$; $p < 0,001$). В одномерном анализе время операции, RENAL, PADUA и C-index значительно влияли на ВТИ. Однако только PADUA ($p = 0,04$) значимо влияла на ВТИ при многомерном анализе. В заключение авторы предлагают использовать PADUA для оценки хирургической сложности и ВТИ. Что касается точности прогнозирования послеоперационной ипсилатеральной почечной функции, то CSA и C-index превосходили показатели RENAL и PADUA [15].

Ограничениями нашей работы являлись такие факторы, как ретроспективный сбор данных, недостаточно большая выборка, одноцентровое исследование. Нами не была выполнена субстратификация пациентов по СКФ, а также не были получены такие лабораторные данные, как уровень креатинина и СКФ в позднем послеоперационном периоде. Однако мы планируем проведение дальнейшего исследования для устранения указанных недостатков.

Заключение

Таким образом, все перечисленные нефрометрические шкалы показали высокую предиктивную эффективность, но наиболее ценными были шкалы RENAL и PADUA. Тем не менее данные прогностические

модели должны пройти внешнюю валидацию в проспективном исследовании с участием большого числа больных для более точного подтверждения их значимости в предоперационном прогнозировании результатов органосохраняющего лечения рака почки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Phelan M.W., Perry K.T., Gore J. et al. Laparoscopic partial nephrectomy and minimally invasive nephron-sparing surgery. *Curr Urol Rep* 2003;4(1):13–20. DOI: 10.1007/s11934-003-0052-9
2. Wunderlich H., Reichelt O., Schubert R. et al. Preoperative simulation of partial nephrectomy with three-dimensional computed tomography. *BJU Int* 2000;86(7):777–81. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2000.00898.x
3. Zhang Y., Long G., Shang H. et al. Comparison of the oncological, perioperative and functional outcomes of partial nephrectomy *versus* radical nephrectomy for clinical T1b renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Asian J Urol* 2021;8(1):117–25. DOI: 10.1016/j.ajur.2019.11.004
4. Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Ягубов Х.Ж. Робот-ассистированная парциальная нефрэктомия с селективной ишемией. *Урология* 2022;(1):55–60. DOI: 10.18565/urology.2022.1.55-60
5. Guliev B.G., Komyakov B.K., Yagubov Kh.Zh. Robot-assisted partial nephrectomy with selective ischemia. *Urologia = Urology* 2022;(1):55–60. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2022.1.55-60
6. Campos-Sañudo J.A., Ballester-Diego R., Zubillaga-Guerrero S. et al. Impact of radical nephrectomy on kidney function and prognostic factors for adverse cardiovascular events. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2020;44(4):239–44. DOI: 10.1016/j.acuro.2020.02.003
7. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. et al. A Literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol* 2015;68(6):980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010
8. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
9. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56(5):786–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.040
10. Simmons M.N., Ching C.B., Samplaski M.K. et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183(5):1708–13. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.005
11. Ficarra V., Porpiglia F., Crestani A. et al. The Simplified PADUA RENal (SPARE) nephrometry system: a novel classification of parenchymal renal tumours suitable for partial nephrectomy. *BJU Int* 2019;124(4):621–8. DOI: 10.1111/bju.14772
12. Hakky T.S., Baumgarten A.S., Allen B. et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(1):13–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2013.07.009
13. Zhang Z.Y., Tang Q., Li X.S. et al. Clinical analysis of the PADUA and the RENAL scoring systems for renal neoplasms: a retrospective study of 245 patients undergoing laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol* 2014;21(1):40–4. DOI: 10.1111/iju.12192
14. Karamık K., Islamoğlu E., Erdemir A.G. et al. The associations of RENAL, PADUA and C-index nephrometry scores with perioperative outcomes and postoperative renal function in minimally invasive partial nephrectomy. *Turk J Urol* 2021;47(1):14–21. DOI: 10.5152/tud.2020.20247
15. Alvim R.G., Audenet F., Vertosick E.A. et al. Performance prediction for surgical outcomes in partial nephrectomy using nephrometry scores: a comparison of Arterial Based Complexity (ABC), RENAL and PADUA systems. *Eur Urol Oncol* 2018;1(5):428–34. DOI: 10.1016/j.euo.2018.05.004
16. Wang Y.D., Huang C.P., Chang C.H. et al. The role of RENAL, PADUA, C-index, CSA nephrometry systems in predicting ipsilateral renal function after partial nephrectomy. *BMC Urol* 2019;19(1):72. DOI: 10.1186/s12894-019-0504-2
17. Maxwell A.W.P., Baird G.L., Iannuccilli J.D. et al. Renal cell carcinoma: comparison of RENAL nephrometry and PADUA scores with maximum tumor diameter for prediction of local recurrence after thermal ablation. *Radiology* 2017;283(2):590–7. DOI: 10.1148/radiol.2016161225
18. Karamık K., Aktaş Y., Erdemir A.G. et al. Predicting strict trifecta outcomes after robot-assisted partial nephrectomy: comparison of RENAL, PADUA, and C-Index Scores. *J Kidney Cancer VHL* 2021;8(4):1–12. DOI: 10.15586/jkcvhl.v8i4.183

Вклад авторов

Б.Г. Гулиев: идея статьи, разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
И.А. Поваго: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

B.G. Guliev: article idea, developing the research design, article editing;
I.A. Povago: developing the research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Гулиев / B.G. Guliev: <https://orcid.org/0000-0002-2359-6973>
И.А. Поваго / I.A. Povago: <https://orcid.org/0000-0002-3145-0245>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Mariinsky Hospital.

Статья поступила: 10.12.2023. Принята к публикации: 30.03.2024.
Article submitted: 10.12.2023. Accepted for publication: 30.03.2024.

Исследование III фазы CLEAR у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: анализ в подгруппах больных, получавших леватиниб с пембролизумабом и сунитиниб*

V. Grünwald¹, T. Powles², M. Eto³, E. Kopyltsov⁴, S.Y. Rha⁵, C. Porta⁶, R. Motzer⁷, T.E. Hutson⁸, M.J. Méndez-Vidal⁹, S.H. Hong¹⁰, E. Winquist¹¹, J.C. Goh¹², P. Maroto¹³, T. Buchler¹⁴, T. Takagi¹⁵, J.E. Burgents¹⁶, R. Perini¹⁷, C. He¹⁸, C.E. Okpara¹⁹, J. McKenzie²⁰, T.K. Choueiri²¹

¹Clinic for Medical Oncology and Clinic for Urology, University Hospital Essen; Эссен, Германия;

²Barts Cancer Institute and the Royal Free Hospital, Queen Mary University of London; Лондон, Великобритания;

³Department of Urology, Kyushu University; Фукуока, Япония;

⁴БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Омск, Россия;

⁵Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System; Сеул, Республика Корея;

⁶Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'A. Moro'; Бари, Италия;

⁷Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

⁸Medical Oncology, Texas Oncology; Даллас, штат Техас, США;

⁹Department of Oncology, Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC) Hospital Universitario Reina Sofía; Кордова, Испания;

¹⁰Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea; Сеул, Республика Корея;

¹¹Department of Oncology, University of Western Ontario; Лондон, Онтарио, Канада;

¹²ICON Research, South Brisbane & University of Queensland ICON Research; Сент-Люсия, Квинсленд, Австралия;

¹³Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Барселона, Испания;

¹⁴Department of Oncology, Charles University and Thomayer University Hospital; Прага, Чехия;

¹⁵Department of Urology, Tokyo Women's Medical University; Токио, Япония;

¹⁶Global Clinical Development, Merck & Co., Inc.; Рауэй, штат Нью-Джерси, США;

¹⁷Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Рауэй, штат Нью-Джерси, США;

¹⁸Biostatistics, Eisai Inc.; Натли, штат Нью-Джерси, США;

¹⁹Clinical Research, Eisai Ltd.; Хэтфилд, Великобритания;

²⁰Clinical Research, Eisai Inc.; Натли, штат Нью-Джерси, США;

²¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Бостон, штат Массачусетс, США

Контакты: Viktor Grünwald Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Введение. В рамках исследования III фазы CLEAR с включением пациентов с распространенной формой почечно-клеточного рака (ПКР) мы провели анализ в подгруппах комбинации леватиниба с пембролизумабом и сунитиниба. Исследуемые прогностические факторы были основанием деления на подгруппы и включали исходное наличие и/или локализацию метастазов, предшествующую нефрэктомии и присутствие саркоматоидного компонента; изучена их ассоциация с заболеванием и исходами лечения.

Цель исследования – проанализировать исходы у пациентов с наличием или отсутствием определенных прогностических характеристик.

Материалы и методы. В исследовании CLEAR пациенты со светлоклеточным ПКР были случайным образом распределены в одну из 3 групп (в соотношении 1:1:1): комбинации леватиниба (20 мг/сут) с пембролизумабом (200 мг каждые 3 нед), комбинации леватиниба (18 мг/сут) с эверолимусом (5 мг/сут), только сунитиниба (50 мг/сут, 4 нед лечения, 2 нед перерыв). Были проанализированы показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективного ответа в группах леватиниба с пембролизумабом и сунитиниба на основе исходных признаков, включая наличие метастазов в легких, костях, печени, предшествующую нефрэктомии и присутствие саркоматоидного компонента.

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Grünwald 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. Доступно по: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1223282>.

Результаты. Во всех исследуемых подгруппах медиана выживаемости без прогрессирования была больше у пациентов, получавших лenvатиниб с пембролизумабом, чем у пациентов группы сунитиниба, особенно среди больных с исходными метастазами в костях (отношение рисков (ОР) 0,33; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,52) и саркоматоидным компонентом (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,18–0,84). Медиана общей выживаемости свидетельствовала в пользу более высокой эффективности комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом независимо от наличия исходных метастатических поражений, предшествующей нефрэктомии и саркоматоидного компонента. Следует отметить, что среди пациентов с исходными метастазами в костях ОР для выживаемости составило 0,50 (95 % ДИ 0,30–0,83), среди пациентов с саркоматоидным компонентом – 0,91 (95 % ДИ 0,32–2,58), хотя во многих группах медиана общей выживаемости не была достигнута. Частота объективного ответа также подтверждала большую эффективность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом во всех подгруппах. Частота полных ответов также следовала этой тенденции.

Заключение. Результаты текущего исследования указывают на более высокую эффективность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом у пациентов с ПКР, причем независимо от наличия или отсутствия исходных метастазов в легких, костях, печени, предшествующей нефрэктомии или саркоматоидного компонента. Данные нашего исследования также подтверждают результаты первичного анализа CLEAR в общей популяции и формируют основание для применения лenvатиниба в сочетании с пембролизумабом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с распространенным ПКР.

Регистрация клинического исследования: ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT02811861.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, лenvатиниб, пембролизумаб, сунитиниб, метастаз в костях, метастаз в печени, метастаз в легких, саркоматоидный компонент

Для цитирования: Grünwald V., Powles T., Eto M. и др. Исследование III фазы CLEAR у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: анализ в подгруппах больных, получавших лenvатиниб с пембролизумабом и сунитиниб. Онкоурология 2024;20(1):24–35. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-24-35>

Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms

V. Grünwald¹, T. Powles², M. Eto³, E. Kopyltsov⁴, S. Y. Rha⁵, C. Porta⁶, R. Motzer⁷, T. E. Hutson⁸, M. J. Mendez-Vidal⁹, S. H. Hong¹⁰, E. Winquist¹¹, J. C. Goh¹², P. Maroto¹³, T. Buchler¹⁴, T. Takagi¹⁵, J. E. Burgents¹⁶, R. Perini¹⁷, C. He¹⁸, C. E. Okpara¹⁹, J. McKenzie²⁰, T. K. Choueiri²¹

¹Clinic for Medical Oncology and Clinic for Urology, University Hospital Essen; Essen, Germany;

²Barts Cancer Institute and the Royal Free Hospital, Queen Mary University of London; London, United Kingdom;

³Department of Urology, Kyushu University; Fukuoka, Japan;

⁴State Institution of Healthcare Regional Clinical Oncology Dispensary; Omsk, Russia;

⁵Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System; Seoul, Republic of Korea;

⁶Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'A. Moro'; Bari, Italy;

⁷Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; New York, NY, United States;

⁸Medical Oncology, Texas Oncology; Dallas, TX, United States;

⁹Department of Oncology, Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC) Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba, Spain;

¹⁰Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea; Seoul, Republic of Korea;

¹¹Department of Oncology, University of Western Ontario; London, ON, Canada;

¹²ICON Research, South Brisbane & University of Queensland ICON Research; St Lucia, QLD, Australia;

¹³Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona, Spain;

¹⁴Department of Oncology, Charles University and Thomayer University Hospital; Prague, Czechia;

¹⁵Department of Urology, Tokyo Women's Medical University; Tokyo, Japan;

¹⁶Global Clinical Development, Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, United States;

¹⁷Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, United States;

¹⁸Biostatistics, Eisai Inc.; Nutley, NJ, United States;

¹⁹Clinical Research, Eisai Ltd.; Hatfield, United Kingdom;

²⁰Clinical Research, Eisai Inc.; Nutley, NJ, United States;

²¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Boston, MA, United States

Contacts: Viktor Grünwald Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Introduction. The phase 3 CLEAR study demonstrated that lenvatinib plus pembrolizumab significantly improved efficacy versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Prognostic features including presence and/or site of baseline metastases, prior nephrectomy, and sarcomatoid features have been associated with disease and treatment success. This subsequent analysis explores outcomes in patients with or without specific prognostic features.

Methods. In CLEAR, patients with clear cell RCC were randomly assigned (1:1:1) to receive either lenvatinib (20 mg/day) plus pembrolizumab (200 mg every 3 weeks), lenvatinib (18 mg/day) plus everolimus (5 mg/day), or sunitinib alone (50 mg/day, 4 weeks on, 2 weeks off). In this report, progression-free survival, overall survival, and objective response rate were all assessed in the lenvatinib-plus-pembrolizumab and the sunitinib arms, based on baseline features: lung metastases, bone metastases, liver metastases, prior nephrectomy, and sarcomatoid histology.

Results. In all the assessed subgroups, median progression-free survival was longer with lenvatinib plus-pembrolizumab than with sunitinib treatment, notably among patients with baseline bone metastases (hazard ratio (HR) 0.33; 95 % confidence interval (CI) 0.21–0.52) and patients with sarcomatoid features (HR 0.39; 95 % CI 0.18–0.84). Median overall survival favored lenvatinib plus pembrolizumab over sunitinib irrespective of metastatic lesions at baseline, prior nephrectomy, and sarcomatoid features. Of interest, among patients with baseline bone metastases the HR for survival was 0.50 (95 % CI 0.30–0.83) and among patients with sarcomatoid features the HR for survival was 0.91 (95 % CI 0.32–2.58); though for many groups, median overall survival was not reached. Objective response rate also favored lenvatinib plus pembrolizumab over sunitinib across all subgroups; similarly, complete responses also followed this pattern.

Conclusion. Efficacy outcomes improved following treatment with lenvatinib-plus-pembrolizumab versus sunitinib in patients with RCC – irrespective of the presence or absence of baseline lung metastases, baseline bone metastases, baseline liver metastases, prior nephrectomy, or sarcomatoid features. These findings corroborate those of the primary CLEAR study analysis in the overall population and support lenvatinib plus pembrolizumab as a standard of care in 1L treatment for patients with advanced RCC.

Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov, identifier NCT02811861.

Keywords: renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab, sunitinib, bone metastasis, liver metastasis, lung metastasis, sarcomatoid histology

For citation: Grünwald 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. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):24–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-24-35>

Введение

Рак почки является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака в США, при этом эффективность традиционной цитотоксической химиотерапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) весьма ограничена [1].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы CLEAR (307/KEYNOTE-581) проводили сравнение эффективности и безопасности комбинации леватиниба с пембролизумабом или эверолимусом и сунитиниба в монорежиме в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР [2]. Первичный анализ результатов CLEAR показал статистически и клинически значимое улучшение исходов лечения в группе леватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом [2]: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 24 мес против 9 мес (отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$); медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута ни в одной группе (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$); частота объективного ответа (ЧОО) составила 71 % против 36 % (относительный риск при применении леватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом 1,97; 95 % ДИ 1,69–2,29) [2]. Средний период наблюдения в исследовании CLEAR составил 26,6 мес. Профиль безопасности комбинации леватиниба с пембролизумабом соответствовал таковому при монотерапии без каких-либо новых нежелательных явлений.

Несмотря на то что результаты исследования CLEAR продемонстрировали высокую эффективность терапии в общей популяции, также было установлено, что некоторые клинические характеристики пациентов с ПКР могут влиять на статус заболевания и, соответственно, в той или иной степени на выбор терапии, а также на исходы лечения. К таким характеристикам можно отнести наличие и локализацию метастазов (в частности, легкие, кости и печень), нефрэктомии в анамнезе, а также наличие или отсутствие саркоматозных компонентов опухоли. Все это может рассматриваться как прогностические факторы, влияющие на течение и исход заболевания [3–5]. Наиболее распространенными локализациями метастазирования у пациентов с ПКР являются легкие, кости, лимфатические узлы и печень [3, 6, 7]. У пациентов со светлоклеточным ПКР метастазы чаще всего поражают легкие [3, 8], у этих больных нередко наблюдается более длительная ОВ (медиана 25,1 мес; 95 % ДИ 24,1–26,0), чем у пациентов с ПКР, у которых выявлены метастазы другой локализации [3, 8]. Наличие костных метастазов ассоциировано с нарушениями работы опорно-двигательного аппарата (например, переломами, компрессией спинного мозга, гиперкальциемией и болью в костях), которые могут привести к снижению показателей выживаемости и ухудшают качество жизни пациентов [9–11]. Анализ данных базы Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell

Carcinoma Database Consortium, IMDC) среди 11 тыс. пациентов показал, что медиана ОБ больных с метастазами в костях составила 19,4 мес (95 % ДИ 18,1–20,5) [3]. Метастазы в печени встречаются реже, чем в костях или легких, тем не менее прогнозы и ОБ у таких пациентов неблагоприятные (медиана ОБ 17,6 мес; 95 % ДИ 16,0–19,2) [3, 12].

Стандартное первичное лечение локализованного ПКР включает нефрэктомиию с адьювантным лечением пембролизумабом в зависимости от состояния заболевания и/или гистологических особенностей опухоли [7], однако у 25–30 % пациентов после нефрэктомии развиваются метастазы [13, 14]. До недавнего времени в случае метастатического заболевания широко применялась циторедуктивная нефрэктомия [15]. При том, что частичная нефрэктомия может быть предпочтительнее радикальной, обычно она не считается подходящей для пациентов с распространенными опухолями [7]. Саркоматоидные признаки могут наблюдаться при большинстве гистологических подтипов ПКР [5, 16]. Пациенты с ПКР с саркоматоидным компонентом (примерно 20 % опухолей у пациентов с распространенным ПКР) имеют плохой прогноз и низкую 5-летнюю выживаемость по сравнению с больными без саркоматоидных признаков [5, 12, 16, 17]. Поиск вариантов лечения для таких пациентов остается актуальной задачей [18].

В рамках настоящего исследования нами был проведен анализ эффективности в подгруппах пациентов с различными исходными признаками, такими как метастазы в легких, костях, печени, предшествующая нефрэктомия и наличие саркоматоидного компонента, или без них, на основании данных исследования CLEAR, в котором изучалась эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с сунитинибом.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании CLEAR пациенты были случайным образом распределены в 1 из 3 групп в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали ленватиниб перорально в дозе 20 мг и пембролизумаб внутривенно в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед; пациенты 2-й группы – ленватиниб перорально в дозе 18 мг и эверолимус в дозе 5 мг 1 раз в день ежедневно; пациенты 3-й группы – сунитиниб перорально в дозе 50 мг/сут ежедневно (4 нед лечения, 2 нед перерыв). Основными критериями включения были распространенный ПКР без предшествующей системной терапии, наличие по крайней мере одного измеримого опухолевого очага в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1), индекс Карновского ≥ 70 . Дополнительные критерии включения

были опубликованы ранее [2]. Рандомизация проводилась на основе географического региона (Западная Европа, Северная Америка или остальной мир) и прогностической группы риска по классификации Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный).

Дизайн исследования

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании CLEAR сравнивали эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом или эверолимусом и сунитиниба у пациентов с ПКР. Первичной конечной точкой была ВБП, которая оценивалась независимыми экспертами с использованием критериев RECIST v.1.1. Вторичные конечные точки включали ОБ, ЧОО, также оцениваемые независимыми экспертами с помощью критериев RECIST v.1.1. Результаты по первичным и вторичным конечным точкам были опубликованы ранее [2].

Исследование проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации, а также с принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Протокол исследования и сопутствующие документы были одобрены институциональными или независимыми этическими комитетами. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Сведения о безопасности и эффективности контролировались независимым комитетом по мониторингу данных и безопасности.

Статистический анализ

Медианы ВБП и ОБ в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба рассчитывали с использованием метода Каплана–Мейера, ОР и 95 % ДИ при сравнении групп – с помощью метода регрессии Кокса. Если фактор стратификации сам по себе определял подгруппу, его исключали из стратифицированного анализа. Подгруппы/страты с размером выборки менее 5 % от группы лечения в анализ не включали. Отношения шансов рассчитывали для сравнения ЧОО в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба. В анализе по подгруппам сравнивали ВБП, ОБ и ЧОО среди пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом или сунитиниб, на основании выбранных исходных признаков, включая метастазы в легких, костные метастазы, метастазы в печени, предшествующую нефрэктомиию и саркоматоидный тип опухоли. Пациенты могли быть отнесены к нескольким категориям одновременно. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1) может рассматриваться как еще один прогностический

фактор, оказывающий влияние на клинические решения, однако данные о статусе PD-L1 были опубликованы ранее [2] и здесь не приводятся. Данные по прогнозу риска в соответствии со шкалой IMDC, а также по прогнозу риска по шкале MSKCC включены для справки. Все результаты анализа по подгруппам носят описательный характер.

Результаты

Пациенты

Из 1069 пациентов, включенных в исследование CLEAR, 355 вошли в группу ленватиниба с пембролизумабом, 357 – в группу сунитиниба [2]. Исходные характеристики пациентов обеих групп были опубликованы ранее [2], а также обобщены в таблице.

Демографические данные пациентов и характеристики групп ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба в исследовании CLEAR¹

Показатель	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 355)	Сунитиниб (n = 357)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (34–88)	61 (29–82)
Географический регион, n (%): Западная Европа и Северная Америка остальной мир	198 (55,8) 157 (44,2)	199 (55,7) 158 (44,3)
Прогноз по шкале MSKCC, n (%): благоприятный промежуточный неблагоприятный	96 (27,0) 227 (63,9) 32 (9,0)	97 (27,2) 228 (63,9) 32 (9,0)
Прогноз по шкале IMDC, n (%): благоприятный промежуточный неблагоприятный	110 (31,0) 210 (59,2) 33 (9,3)	124 (34,7) 192 (53,8) 37 (10,4)
Комбинированный положительный балл PD-L1, n (%): ≥1 <1 нет данных	107 (30,1) 112 (31,5) 136 (38,3)	119 (33,3) 103 (28,9) 135 (37,8)
Количество метастатических очагов ² , n (%): 1 ≥2	97 (27,3) 254 (71,5)	108 (30,3) 246 (68,9)
Метастазы в легких ^{2,3} , n (%)	249 (70,1)	239 (66,9)
Костные метастазы ^{2,4} , n (%)	85 (23,9)	97 (27,2)
Метастазы в печени ^{2,5} , n (%)	60 (16,9)	61 (17,1)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	262 (73,8)	275 (77,0)
Саркоматоидный компонент опухоли, n (%)	28 (7,9)	21 (5,9)

¹R. Motzer и соавт. ранее представляли исходные характеристики пациентов полностью. Таблица адаптирована из [2].

²По оценке исследователей.

³У пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, метастазы в легких выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 68/110 (61,8 %), промежуточный – у 152/210 (72,4 %), неблагоприятный – у 27/33 (81,8 %), не поддающийся оценке – у 2 пациентов. У пациентов, получавших сунитиниб, метастазы в легких выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 71/124 (57,3 %), промежуточный – у 137/192 (71,4 %), неблагоприятный – у 29/37 (78,4 %), не поддающийся оценке – у 2 пациентов.

⁴У пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, костные метастазы выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 15/110 (13,6 %), промежуточный – у 57/210 (27,1 %), неблагоприятный – у 13/33 (39,4 %). У пациентов, получавших сунитиниб, костные метастазы выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 24/124 (19,4 %), промежуточный – у 56/192 (29,2 %), неблагоприятный – у 16/37 (43,2 %), не поддающийся оценке – у 1 пациента.

⁵У пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, метастазы в печени выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 15/110 (13,6 %), промежуточный – у 34/210 (16,2 %), неблагоприятный – у 11/33 (33,3 %). У пациентов, получавших сунитиниб, метастазы в печени выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 23/124 (18,5 %), промежуточный – у 26/192 (13,5 %), неблагоприятный – у 9/37 (24,3 %), не поддающийся оценке – у 3 пациентов.

Примечание. IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center); PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1.

Среди пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, у 249 (70,1 %) были выявлены метастазы в легких, у 85 (23,9 %) – метастазы в костях, у 60 (16,9 %) – метастазы в печени. Среди пациентов, получавших сунитиниб, у 239 (66,9 %) были зафиксированы метастазы в легких, у 97 (27,2 %) – метастазы в костях, у 61 (17,1 %) – метастазы в печени.

Среди пациентов с костными метастазами (в том числе у 85 больных группы ленватиниба с пембролизумабом и у 97 больных группы сунитиниба) 11 пациентов (12,9 % всех пациентов с костными метастазами в группе ленватиниба с пембролизумабом) и 21 пациент (21,6 % всех пациентов с костными метастазами в группе сунитиниба) получали сопутствующее лечение, направленное на метастатические очаги в костях. Большинство пациен-

тов (262 (73,8 %) в группе ленватиниба с пембролизумабом и 275 (77,0 %) в группе сунитиниба) ранее перенесли нефрэктомиию [2]. Опухоли с саркоматоидным компонентом обнаружены у 28 (7,9 %) пациентов группы ленватиниба с пембролизумабом и у 21 (5,9 %) пациента группы сунитиниба [2]. Число пациентов с благоприятным/промежуточным/неблагоприятным прогнозом по шкалам MSKCC и IMDC в группе ленватиниба с пембролизумабом (MSKCC: 96 (27,0 %)/227 (63,9 %)/32 (9,0 %); IMDC: 110 (31,0 %)/210 (59,2 %)/33 (9,3 %)) и группе сунитиниба (MSKCC: 97 (27,2 %)/228 (63,9 %)/32 (9,0 %); IMDC: 124 (34,7 %)/192 (53,8 %)/37 (10,4 %)) было представлено ранее [2]. Данные по этим показателям в группах приведены для справки (см. таблицу, рис. 1–3, Приложение, табл. 1*).

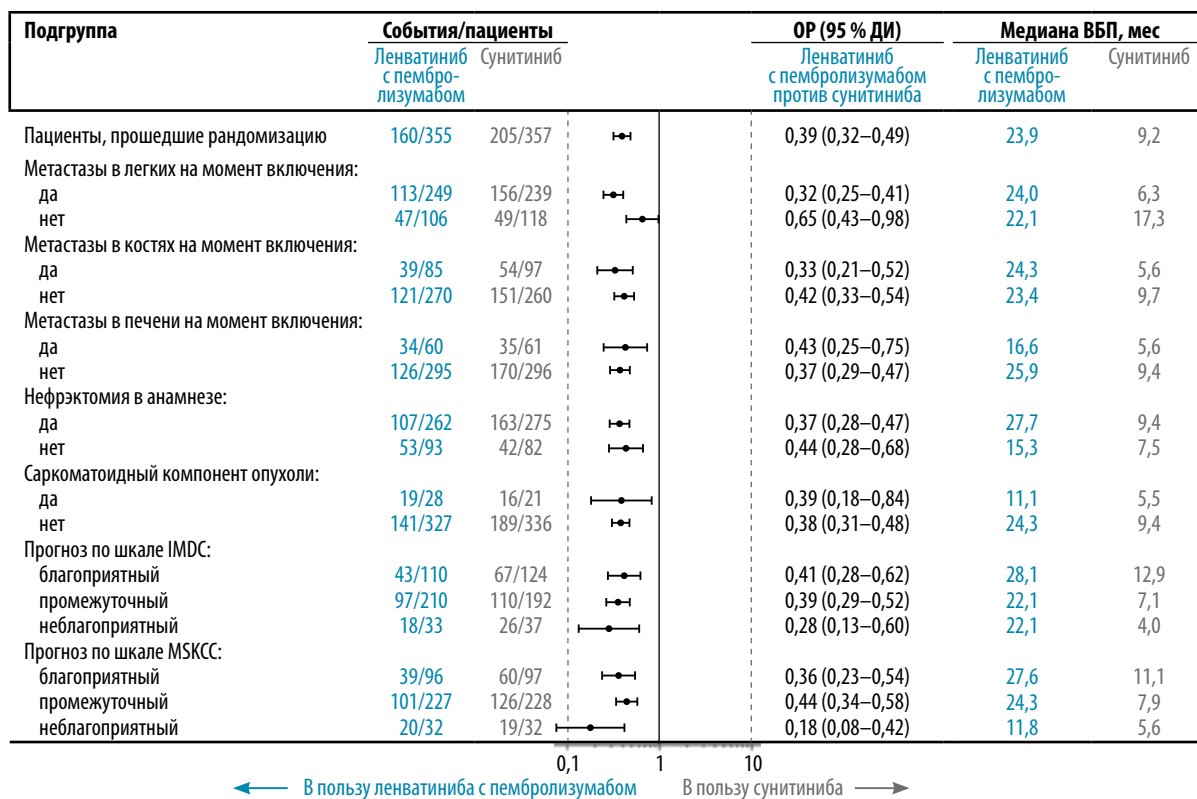


Рис. 1. Forest plot, демонстрирующий выживаемость без прогрессирования (ВВП) в группе ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с группой сунитиниба согласно оценке независимых экспертов по Критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1). ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

*Здесь и далее по тексту: доступно по <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1223282/full#supplementary-material>.

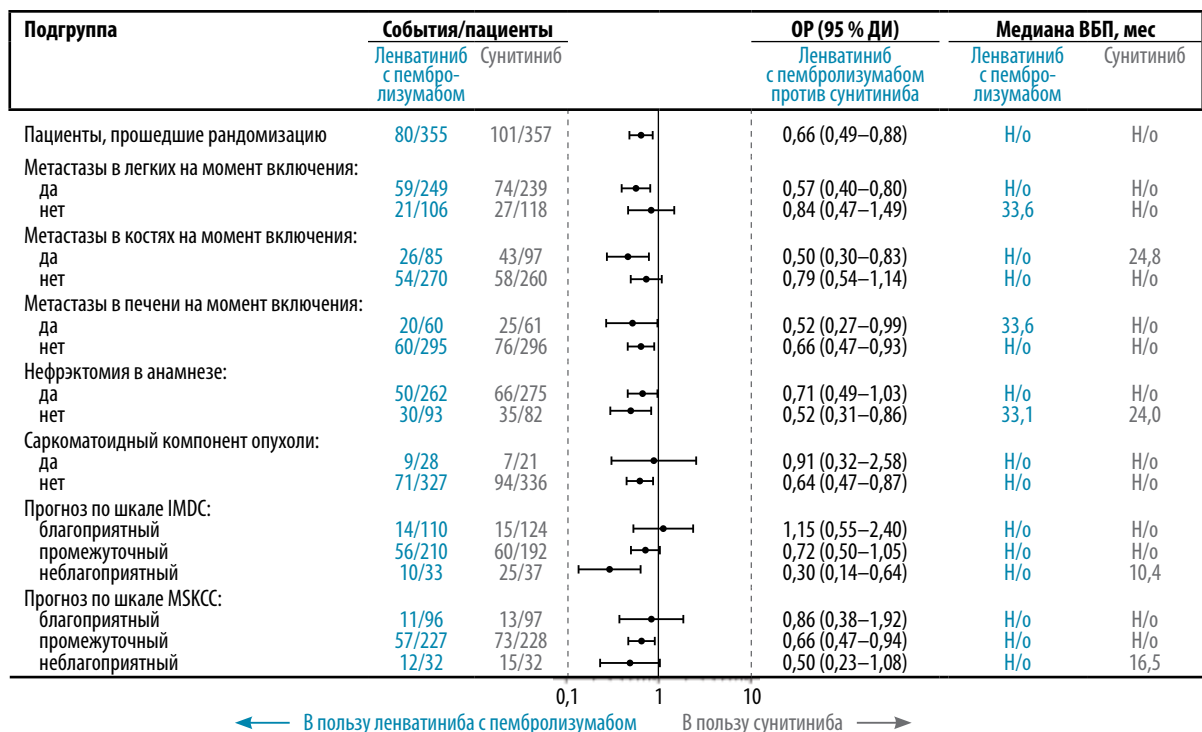


Рис. 2. Forest plot, демонстрирующий общую выживаемость (ОВ) в группе ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с группой сунитиниба. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; Н/о – не поддается оценке; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

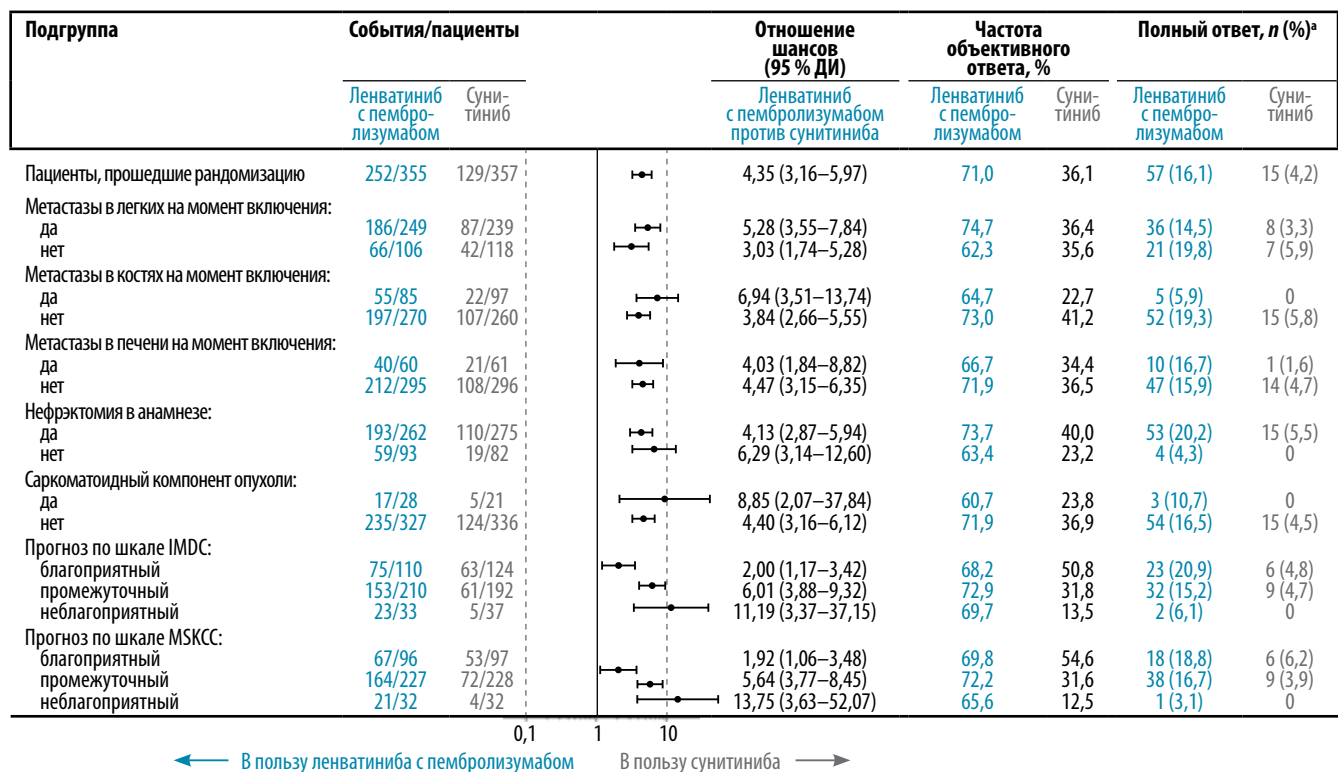


Рис. 3. Частота объективного ответа (по оценке независимых экспертов в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1)) и отношение шансов для комбинации ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с сунитинибом в представляющих интерес подгруппах. ^aПроценты были рассчитаны внутри перечисленных подгрупп. ДИ – доверительный интервал; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

Эффективность

Выживаемость без прогрессирования. Для первичного анализа результатов исследования CLEAR использовались данные, полученные до 28 августа 2020 г. [2]. Медиана ВБП оценивалась независимыми экспертами в соответствии с критериями RECIST v.1.1 и была выше у пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, чем у пациентов из группы сунитиниба, при сравнении разных подгрупп по исходным характеристикам пациентов (см. рис. 1). Среди пациентов с метастазами в легких (зафиксированными на момент включения в исследование) медиана ВБП составила 24,0 мес в группе ленватиниба с пембролизумабом и 6,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,32; 95 % ДИ 0,25–0,41). Среди больных без метастазов в легких медиана ВБП достигала 22,1 и 17,3 мес в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,43–0,98). Среди пациентов с костными метастазами медиана ВБП составила 24,3 мес у пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, и 5,6 мес у пациентов группы сунитиниба (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,21–0,52). При этом в случае отсутствия костных метастазов медиана ВБП достигала 23,4 и 9,7 мес в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,33–0,54). У больных с метастазами в печени медиана ВБП составила 16,6 мес в группе ленватиниба с пембролизумабом и 5,6 мес в группе сунитиниба (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,75); при отсутствии метастазов в печени – 25,9 и 9,4 мес соответственно (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,29–0,47).

Среди пациентов, подвергшихся нефрэктомии, ВБП была также выше в группе ленватиниба с пембролизумабом (медиана 27,7 мес), чем в группе сунитиниба (медиана 9,4 мес) (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,28–0,47). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, которым нефрэктомия не проводилась: медиана ВБП – 15,3 и 7,5 мес в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,28–0,68) (см. рис. 1). У пациентов с саркоматоидным компонентом медиана ВБП составила 11,1 мес в группе ленватиниба с пембролизумабом и 5,5 мес в группе сунитиниба (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,18–0,84); у пациентов без саркоматоидных признаков опухоли медиана ВБП достигала 24,3 и 9,4 мес соответственно (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,31–0,48).

Общая выживаемость. Несмотря на то что медиана ОВ не была достигнута в большинстве подгрупп, ее показатели также в целом указывали на большую эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (см. рис. 2). Терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом была более эффективна, чем терапия сунитинибом, у пациентов с метастазами в легких на момент включения в исследование (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,40–0,80)

и у пациентов без метастазов в легких (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,47–1,49). Среди пациентов с метастазами в костях комбинация ленватиниба с пембролизумабом была предпочтительнее монотерапии сунитинибом (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,30–0,83), а среди пациентов без костных метастазов медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,54–1,14). Комбинация ленватиниба с пембролизумабом была эффективнее сунитиниба независимо от наличия (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,27–0,99) или отсутствия (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,47–0,93) метастазов в печени.

Данные по медианным значениям ОВ указывают на более высокую эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом как у пациентов с предшествующей нефрэктомией (медиана не достигнута ни в одной группе; ОР 0,71; 95 % ДИ 0,49–1,03), так и без нее (медиана 33,1 мес против 24,0 мес; ОР 0,52; 95 % ДИ 0,31–0,86) (см. рис. 2). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе лечения у пациентов с наличием (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,32–2,58) или отсутствием (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,47–0,87) саркоматоидного компонента в опухоли.

Частота объективного ответа. Анализ ЧОО свидетельствует о большей эффективности терапии ленватинибом с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом в подгруппах, представляющих интерес (по наличию метастазов в легких, костях, печени, предшествующей нефрэктомии и саркоматоидных признаков опухоли) (см. рис. 3; Приложение, табл. 1*). Так, среди пациентов с метастазами в легких ЧОО составила 74,7 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 36,4 % в группе сунитиниба (отношение шансов 5,28; 95 % ДИ 3,55–7,84). Среди пациентов без метастазов в легких ЧОО достигала 62,3 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 35,6 % в группе сунитиниба (отношение шансов 3,03; 95 % ДИ 1,74–5,28). В подгруппах пациентов с метастазами в костях ЧОО составила 64,7 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 22,7 % в группе сунитиниба (отношение шансов 6,94; 95 % ДИ 3,51–13,74); в подгруппах без костных метастазов – 73,0 и 41,2 % соответственно (отношение шансов 3,84; 95 % ДИ 2,66–5,55). У пациентов с метастазами в печени ЧОО составила 66,7 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 34,4 % в группе сунитиниба (отношение шансов 4,03; 95 % ДИ 1,84–8,82); у пациентов без метастазов в печени – 71,9 и 36,5 % соответственно (отношение шансов 4,47; 95 % ДИ 3,15–6,35).

У пациентов, которым ранее выполнялась нефрэктомия, ЧОО составила 73,7 и 40,0 % в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба (отношение шансов 4,13; 95 % ДИ 2,87–5,94); у пациентов, которым ранее не выполнялась нефрэктомия, – 63,4 и 23,2 % соответственно (отношение шансов 6,29; 95 % ДИ 3,14–12,60) (см. рис. 3; Приложение, табл. 1*).

Среди больных с саркоматоидным компонентом опухоли ЧОО составила 60,7 и 23,8 % в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба (отношение шансов 8,85; 95 % ДИ 2,07–37,84); среди больных с опухолями без саркоматоидного компонента — 71,9 и 36,9 % соответственно (отношение шансов 4,40; 95 % ДИ 3,16–6,12).

Частота полного ответа (ПО), как правило, была выше во всех подгруппах у пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, по сравнению с пациентами группы сунитиниба (см. рис. 3). Ожидаемо частота ПО была выше у пациентов без метастазов в костях или печени, а также у пациентов с метастазами в легких и у ранее перенесших нефрэктомии. Показатели ПО были одинаковыми независимо от того, были или нет у пациентов исходные метастазы в печень. Среди пациентов с костными метастазами у 5 больных группы ленватиниба с пембролизумабом был зафиксирован ПО, 2 из них получали специальные препараты, действующие на костную ткань.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа прогностических факторов в подгруппах пациентов с распространенным ПКР указывают на более высокую эффективность лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом, независимо от наличия исходных метастазов в легких, костях, печени, предшествующей нефрэктомии или саркоматоидных признаков опухоли. Данные по ВБП, ОВ и ЧОО вполне согласуются с результатами, полученными в популяции рандомизированных пациентов с распространенным ПКР, в которой эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом была выше, чем сунитиниба [2].

В других исследованиях также оценивалась комбинированная терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) у пациентов с распространенным ПКР [19–22]. Так, в исследовании CheckMate 9ER при медиане периода наблюдения 18,1 мес комбинация ниволумаба с кабозантинибом превосходила монотерапию сунитинибом по показателям ВБП (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,64), ОВ (ОР 0,60; 98,89 % ДИ 0,40–0,89) и ЧОО (разница 28,6 %) [19]. Комбинация ниволумаба с кабозантинибом была предпочтительнее сунитиниба по показателям ВБП и ОВ независимо от того, были ли у пациентов исходные метастазы в костях или нет. Эта комбинация также была эффективнее сунитиниба по показателям ВБП независимо от того, была ли у пациентов предшествующая нефрэктомия, а также по показателям ОВ среди пациентов с нефрэктомией в анамнезе [19].

Результаты исследования CheckMate 214 со средним периодом наблюдения 25,2 мес продемонстрировали, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом обеспечивала более высокие по сравнению с сунитинибом

показатели ОВ (ОР 0,63; 99,8 % ДИ 0,44–0,89) и ЧОО (42 % против 27 %; $p < 0,001$) [20]. Комбинация ниволумаба с ипилимумабом была предпочтительнее сунитиниба по результатам оценки ОВ в большинстве подгрупп, включая пациентов, у которых не было метастазов в костях или легких, независимо от метастазов в печени и предшествующей нефрэктомии [20].

Комбинация авелумаба с акситинибом продемонстрировала большую эффективность, чем сунитиниб, по показателям ВБП (стратифицированное ОР 0,69; 95 % ДИ 0,56–0,84) и ЧОО (стратифицированное отношение шансов 3,10; 95 % ДИ 2,30–4,15) в исследовании JAVELIN Renal 101, при этом медиана периода наблюдения составила 12,0 и 11,5 мес соответственно [21]. Комбинация авелумаба с акситинибом была эффективнее сунитиниба в отношении ВБП среди пациентов, ранее перенесших нефрэктомии, а также численно предпочтительнее среди пациентов без предшествующей нефрэктомии, хотя число таковых было небольшим [21].

Известно, что сравнение этих разных клинических испытаний требует осторожности, а соответствующие данные о биомаркерах для прогнозирования эффективности ИКТ ограничены [23], все описанные результаты получены в исследованиях III фазы с участием пациентов с распространенным ПКР, в которых сунитиниб применялся в качестве терапии сравнения. Таким образом, эти результаты в некоторой степени обеспечивают основание для сравнения данных в исследованиях и указывают на то, что комбинированная терапия на основе ИКТ часто обладает большей эффективностью по сравнению с сунитинибом, и эта эффективность распространяется на пациентов с определенными исходными прогностическими признаками [19–21]. Результаты оценки прогностических групп в рамках исследования CLEAR подтверждают, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом обладает большей эффективностью по сравнению с сунитинибом в различных подгруппах, сформированных на основании базовых характеристик пациентов.

Этот анализ данных CLEAR имел некоторые ограничения, поскольку число пациентов в некоторых подгруппах было небольшим, особенно с саркоматоидным компонентом опухоли (28 пациентов в группе ленватиниба с пембролизумабом и 21 пациент в группе сунитиниба). Незначительное число пациентов и событий привело к широким ДИ, особенно при анализе ОВ. Кроме этого, не все подгруппы были использованы в качестве факторов стратификации, хотя число пациентов в целом было одинаковым в разных группах лечения. Наши результаты основаны на данных, полученных при оценке заранее определенных подгрупп, согласно плану статистического анализа. Еще одним ограничением анализа является то, что он носит предварительный характер, а находки не подкреплены статистическими данными для отдельных подгрупп [24].

Из-за ограниченности множественных сравнений достоверность этих результатов должна быть подтверждена в проспективных клинических испытаниях.

Несмотря на существующие ограничения, характерные для анализа в подгруппах, наши результаты могут предоставить ценную информацию для индивидуализации лечения пациентов с ПКР. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии указано, что лечение на основе ИКТ может быть рассмотрено для пациентов с ПКР с саркоматоидным компонентом [11], поскольку последние данные, вероятно, подтверждают, что подобные опухоли могут быть особенно чувствительны к терапии на основе ИКТ [25]. Эта рекомендация также подтверждается результатами молекулярных исследований ПКР, которые продемонстрировали, что опухоли с саркоматоидным компонентом характеризуются слабым ангиогенезом и более высоким присутствием иммунных факторов, что может дополнительно предоставлять основание для использования ИКТ в этой подгруппе пациентов [17]. Результаты исследования CheckMate 9ER показали, что среди пациентов с метастазами в костях комбинация ниволумаба с кабозантинибом была эффективнее, чем сунитиниб [19]. Данные текуще-

го анализа демонстрируют, что леватиниб в сочетании с пембролизумабом также эффективнее у пациентов с метастазами в костях. Среди пациентов с метастазами в костях медиана ВВП (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,21–0,52), медиана ОВ (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,30–0,83) и ЧОО (отношение шансов 6,94; 95 % ДИ 3,51–13,74) были выше в группе леватиниба с пембролизумабом по сравнению с группой сунитиниба. Более того, из 85 пациентов с костными метастазами в группе леватиниба с пембролизумабом у 5 больных был зафиксирован полный ответ по критериям RECIST v.1.1.

Первичные результаты [2] исследования III фазы CLEAR у пациентов с ПКР подтвердили целесообразность применения комбинации леватиниба с пембролизумабом в качестве 1-й линии терапии при распространенном ПКР. Результаты дальнейшего анализа важных прогностических факторов, таких как исходное наличие метастазов в легких, костях или печени, предшествующая нефрэктомия и наличие саркоматоидного компонента, указывают на то, что высокая эффективность леватиниба в сочетании с пембролизумабом согласуется во многих подгруппах пациентов с прогрессирующим ПКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:354–66. DOI: 10.1056/NEJMra1601333
2. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
3. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
4. Wei H., Miao J., Cui J. et al. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database. *Sci Rep* 2021;11:17822. DOI: 10.1038/s41598-021-97365-6
5. Hahn A.W., Lebenthal J., Genovese G. et al. The significance of sarcomatoid and rhabdoid dedifferentiation in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun* 2022;33:100640. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100640
6. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23:973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
7. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (accessed April 31, 2023).
8. Yue G., Deyu L., Lianyan T. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma stratified by age. *Aging (Albany NY)* 2021;13:8290–305. DOI: 10.18632/aging.202637
9. Chen S.C., Kuo P.L. Bone metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17:987. DOI: 10.3390/ijms17060987
10. Coleman R., Hadji P., Body J.J. et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31:1650–63. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
11. Rathmell W.K., Rumble R.B., Van Veldhuizen P.J. et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:2957–95. DOI: 10.1200/JCO.22.00868
12. Hamada S., Ito K., Kuroda K. et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with renal cell carcinoma and liver metastasis. *Mol Clin Oncol* 2015;3:63–8. DOI: 10.3892/mco.2014.432
13. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663–71. DOI: 10.1002/cncr.11234
14. Bottiglieri A., Sepe P., Stellato M. et al. Optimal choice of adjuvant treatment for renal cell carcinoma following nephrectomy. *Cancer Manag Res* 2022;14:3071–81. DOI: 10.2147/CMAR.S360441
15. Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J. et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378–88. DOI: 10.1002/cncr.25046
16. Gong J., Maia M.C., Dizman N. et al. Metastasis in renal cell carcinoma: biology and implications for therapy. *Asian J Urol* 2016;3:286–92. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.08.006
17. Motzer R.J., Banichereau R., Hamidi H. et al. Molecular subsets in renal cancer determine outcome to checkpoint and angiogenesis blockade. *Cancer Cell* 2020;38:803–17.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.10.011
18. Choueiri T.K., Atkins M.B., Bakouny Z. et al. Summary from the first kidney cancer research summit, September 12–13, 2019: a focus on translational research. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:234–43. DOI: 10.1093/jnci/djaa064

19. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
20. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
21. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
22. Braun D.A., Bakouny Z., Hirsch L. et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition – novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:199–214. DOI: 10.1038/s41571-020-00455-z
23. Van Allen E.M., Choueiri T.K. Dissecting the immunogenomic biology of cancer for biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:133–4. DOI: 10.1038/s41571-020-00461-1
24. Burke J.F., Sussman J.B., Kent D.M., Hayward R.A. Three simple rules to ensure reasonably credible subgroup analyses. *BMJ* 2015;351:h5651. DOI: 10.1136/bmj.h5651
25. Ravi P., Bakouny Z., Schmidt A., Choueiri T.K. Novel therapeutic approaches and the evolution of drug development in advanced kidney cancer. *Cancer J* 2020;26:464–70. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000477

Заявление о доступности данных

Данные, представленные в этой статье, недоступны из-за коммерческой конфиденциальности. Запросы на доступ к данным следует направлять в Eisai Oncology Medical Information (esi_oncmedinfo@eisai.com).

Вклад авторов

V. Grünwald, T. Powles: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
M. Eto, E. Kopyltsov, S.Y. Rha, C. Porta, R. Motzer, T.E. Hutson, M.J. Méndez-Vidal, S.H. Hong, E. Winquist, J.C. Goh, P. Maroto, T. Buchler, T. Takagi: сбор данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
J.E. Burgents, R. Perini: сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
C. He, C.E. Okpara, J. McKenzie: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
T.K. Choueiri: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов

V. Grünwald: приглашенный спикер AstraZeneca, Astellas, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, ONO Pharmaceutical, Novartis/AAA; консультационный совет Arogepha, BMS, Eisai, EUSA Pharm, Cureteq, Debiopharm, Gilead, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, Novartis, Oncorena, PCI Biotech; владение акциями AstraZeneca, BMS, MSD, SeaGen; член руководящего комитета BMS, Eisai, Ipsen, Novartis, PharmaMag; командировочные расходы от AstraZeneca, Ipsen, Merck, Janssen, Pfizer. Нефинансовые интересы: членство в ASCO, ESMO, Немецком медицинском обществе онкологии и гематологии; консультативная роль в Немецком онкологическом обществе; руководящая роль в Рабочей группе по медицинской онкологии (AIO).

T. Powles декларирует получение финансирования исследований от компаний Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получение гонораров за консультирование от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Incyte, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получение поддержки в посещении совещаний или поездках от AstraZeneca, Ipsen, MSD, Pfizer и Roche.

M. Eto декларирует получение финансирования исследований от компаний Kissei, Sanofi, Astellas, ONO, Takeda и Bayer; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от ONO, Chugai, Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Takeda, Janssen и Merck.

S.Y. Rha декларирует получение грантов и заключение контрактов с Amgen, Merck, Bristol Myers Squibb, MSD, Lilly, Daiichi Sankyo, Beigene, Eisai и AstraZeneca; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Amgen, Lilly, Bristol Myers Squibb, MSD и Eisai; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете Amgen, MSD, Bristol Myers Squibb, Merck, Indivumed, Beigene, Eisai и Daiichi Sankyo.

C. Porta декларирует получение гонораров за консультации от Angelini Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen и MSD; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Angelini Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, General Electric, Ipsen и MSD; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете Bristol Myers Squibb, Eisai, MSD, the European Society of Medical Oncology и the Italian Association for Medical Oncology.

R. Motzer декларирует финансирование исследований учреждению от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck, Pfizer и Aveo Pharmaceuticals; получение гонораров за консультации от AstraZeneca, Aveo Pharmaceuticals, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer и Takeda.

T.E. Hutson декларирует гранты или контракты, полученные учреждением, от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson и Pfizer; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson и Pfizer; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis и Pfizer.

M.J. Méndez-Vidal декларирует получение гонораров за консультации от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, EUSA Pharma, Ipsen, Eisai, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche и Sanofi; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, EUSA Pharma, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche; получение поддержки в посещении совещаний или поездках от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche.

E. Winquist декларирует финансирование исследований учреждению от Ayala Pharmaceuticals, Eisai, Merck, Pfizer и Roche/Genentech; получение гонораров от Amgen, Bayer, Eisai, Merck и Roche.

J.C. Goh декларирует получение гонораров за консультирование и участие в консультационном совете MSD Australia, Bristol Myers Squibb и GlaxoSmithKline; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Janssen-Cilag, Ipsen, MSD Australia и AstraZeneca Australia; получение поддержки в посещении совещаний или поездках от AstraZeneca Australia, GlaxoSmithKline и Pfizer.

P. Maroto декларирует финансирование исследований учреждению от Roche.

T. Buchler декларирует финансирование исследований учреждению от AstraZeneca, Roche, Bristol Myers Squibb, Exelixis, Merck и Novartis; получение гонораров за консультации от Bristol Myers Squibb, Astellas, Janssen и Sanofi/Aventis; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Ipsen, Bristol Myers Squibb, Servier и Pfizer; получение учреждением оборудования, материалов, лекарств, медицинской документации, подарков или других услуг от Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Roche и Servier.

T. Takagi декларирует получение гонораров от Bristol Myers Squibb, Eisai и Ono Pharmaceutical.

J.E. Burgents является сотрудником Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США.

R. Pegini является сотрудником Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США.

C. He является сотрудником Eisai Inc.

S.E. Okraga является сотрудником Eisai Ltd.

J. McKenzie является сотрудником Eisai Inc.

T.K. Choueiri декларирует получение институциональной и/или личной, оплачиваемой и/или неоплачиваемой помощи в исследованиях, предоставление консультационных услуг и получение гонораров от Alkermes, AstraZeneca, Aravive, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Circle Pharma, Eisai, EMD Serono, Exelixis, GlaxoSmithKline, Gilead, IQVA, Infinity, Ipsen, Jansen, Kanaph, Lilly, Merck, Nikang, Nuscan, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi/Aventis, Scholar Rock, Surface Oncology, Takeda, Tempest, Up-To-Date, CME events Peerview, OncLive, MJH и др., вне рамок публикуемой статьи. Получал институциональные патенты, поданные на молекулярные изменения и реакцию/токсичность иммунотерапии, а также циркулирующей опухолевой ДНК. Финансирование: Tempest, Pionyr, Osel, Precede Bio, CureResponse. Комитеты: NCCN, GU Руководящий комитет, ASCO/ESMO, ACCRU, KidneyCan. Поддержка в написании и редактировании статьи могла частично финансироваться коммуникационными компаниями. Руководил несколькими лицами, не являющимися гражданами США, в исследовательских проектах с потенциальным частичным финансированием из неамериканских источников/иностранных фондов. Онкологический институт Дана-Фарбера мог получать дополнительное независимое финансирование от фармацевтических компаний или/и роялти, потенциально связанные с исследованиями по данной теме. T.K. Choueiri частично получал поддержку Онкологического института Дана-Фарбера/Гарвардского онкологического центра Kidney SPORE 2P50CA101942-16, Программы 5P30CA006516-56, кафедры Кольберга в Гарвардской медицинской школе и семьи Trust, Michael Brigham, Pan Mass Challenge, фонда Hinda and Arthur Marcus и фонда Loker Pinard Funds для исследований рака почки в DFCI.

Остальные авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Финансирование

Работа имела поддержку от Eisai Inc., Натли, штат Нью-Джерси, США, и Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США. Помощь в написании статьи была оказана Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, штат Пенсильвания, США. Статья имела финансирование от Eisai Inc., Натли, штат Нью-Джерси, США, и Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США.

Пациентам, получавшим лечение в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, оказывалась поддержка за счет гранта того же центра (P30 CA008748).

Этическое разрешение

Исследование с участием людей проводилось в соответствии с руководящими принципами надлежащей клинической практики (Международный совет по гармонизации) и принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Институциональные или независимые комитеты по этике одобрили протокол исследования и соответствующие сопутствующие документы. Пациенты/участники предоставили письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Примечание издателя

Все заявления, высказанные в этой статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно представляют мнения их аффилированных организаций или издателя, редакторов и рецензентов. Любой продукт, который может быть оценен в этой статье, или заявление, которое может быть выдвинуто его производителем, не гарантируется и не одобряется издателем.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы (Приложение) для данной статьи можно найти онлайн по ссылке <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1223282/full#supplementary-material>.

Статья поступила: 17.01.2024. Принята к публикации: 12.03.2024.

Article submitted: 17.01.2024. Accepted for publication: 12.03.2024.

Оценка уровня miR-21-5p, miR-451a и miR-144-3p в моче при дифференциальной диагностике локализованного рака предстательной железы

Д.Р. Долотказин^{1,2}, Д.А. Аверинская², Е.Н. Князев², М.П. Райгородская^{1,2}, О.Е. Колодеева², О.Е. Колодеева², М.Ю. Шкурников^{1,3}, Б.Я. Алексеев^{1,2}

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

²кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³факультет биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 117418 Москва, ул. Профсоюзная, 33, корп. 4

Контакты: Данияр Рустамович Долотказин daniyar.dolotkazin@gmail.com

Введение. Ограниченная чувствительность и специфичность имеющихся методов диагностики рака предстательной железы (РПЖ) являются определяющими факторами для поиска новых маркеров. В ряде работ продемонстрирована потенциальная возможность определения экспрессии некоторых микроРНК в моче.

Цель исследования – оценка диагностического потенциала определения экспрессии микроРНК в моче при РПЖ.

Материалы и методы. Проанализирована коллекция из осадка образцов мочи 19 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и 44 больных РПЖ. РНК выделяли с использованием набора miRNEasy Serum/Plasma Kit. Выделенную из каждого образца РНК (16 мкл) конвертировали в комплементарную ДНК, которая служила матрицей в полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для секвенирования библиотеки микроРНК были подготовлены с использованием MGIEasy Small RNA Library Prep Kit v.2.0. Сформированные нанопартиклы ДНК помещали в секвенатор MGI DNBSEQ-G400. Результаты секвенирования обрабатывали с помощью IsoMiRmap. Различия в представленности микроРНК анализировали с помощью DESeq2. Для микроРНК-21 данные высокопроизводительного секвенирования были подтверждены результатами количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Выявлено 1154 вида микроРНК, 11 из которых дифференциально представлены во всех группах сравнения. Наиболее значимые различия в клеточном осадке у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и РПЖ были зафиксированы для miR-451a (площадь под кривой (AUC) 0,98). В группах сравнения значимо различался уровень представленности 2 изоформ микроРНК: hsa-miR-144-3p|-1 (AUC 0,96) и hsa-miR-21-5p|+4 (AUC 0,68).

Заключение. Результаты дополняют доказательства того, что измененная экспрессия микроРНК miR-21, miR-451a и miR-144-3p связана с РПЖ, выявляется в образцах мочи, а также может быть потенциальным неинвазивным диагностическим критерием данного заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, молекулярная диагностика, микроРНК

Для цитирования: Долотказин Д.Р., Аверинская Д.А., Князев Е.Н. и др. Оценка уровня miR-21-5p, miR-451a и miR-144-3p в моче при дифференциальной диагностике локализованного рака предстательной железы. Онкоурология 2024;20(1):36–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-36-43>

Assessment of miR-21-5p, miR-451a, and miR-144-3p level in urine in differential diagnosis of localized prostate cancer

D.R. Dolotkazin^{1,2}, D.A. Averinskaya², E.N. Knyazev², M.P. Raigorodskaya², O.E. Kolodeeva², O.E. Kolodeeva², M.Yu. Shkurnikov^{1,3}, B.Ya. Alekseev^{1,2}

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³Faculty of Biology and Biotechnology, National Research University "Higher School of Economics"; Build. 4, 33 Profsoyuznaya St., Moscow 117418, Russia

Contacts: Daniyar Rustamovich Dolotkazhin daniyar.dolotkazhin@gmail.com

Background. Limited sensitivity and specificity of existing prostate cancer (PCa) diagnosis methods drive the search for new markers. A number of studies has demonstrated the potential for measuring expression of certain microRNAs in urine.

Aim. To evaluate the diagnostic potential of measuring microRNA expression in urine in PCa.

Materials and methods. A collection of urine sediment samples from 19 patients with benign prostatic hyperplasia and 44 patients with PCa was analyzed. RNA was isolated using the miRNEasy Serum/Plasma Kit. 16 μ L of RNA isolated from each sample were converted into cDNA, which served as a template for real-time polymerase chain reaction. For sequencing, microRNA libraries were prepared using MGIEasy Small RNA Library Prep Kit v.2.0. The formed DNA nanoballs were placed into an MGI DNBSEQ-G400 sequencer. Sequencing results were processed using IsoMiRmap. Differences in microRNA abundance were analyzed using DESeq2. For miRNA-21, high-throughput sequencing data were corroborated by the results of quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. 1154 types of microRNA were identified, 11 were differentially represented in all comparison groups. The most significant differences in cell sediment between benign prostatic hyperplasia and PCa patients were recorded for miR-451a (area under the curve (AUC) 0.98). Additionally, the abundance levels of two microRNA isoforms were significantly different: hsa-miR-144-3p|-1 (AUC 0.96) and hsa-miR-21-5p|+4 (AUC 0.68).

Conclusion. This study confirms that altered expression of microRNAs miR-21, miR-451a and miR-144-3p is associated with PCa, can be detected in urine samples, and can also be a potential non-invasive diagnostic criterion.

Keywords: prostate cancer, molecular diagnostics, microRNA

For citation: Dolotkazhin D.R., Averinskaya D.A., Knyazev E.N. et al. Assessment of miR-21-5p, miR-451a, and miR-144-3p level in urine in differential diagnosis of localized prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):36–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-36-43>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин в мире, уступая лишь раку легкого [1–3]. В 2020 г. заболеваемость РПЖ составила более 1,4 млн случаев, кроме того, РПЖ является 5-й причиной смертности, поэтому очевидна необходимость разработки современных малоинвазивных подходов к его диагностике.

Длительное время оценка концентрации простатического специфического антигена (ПСА) в плазме крови является предпочтительным методом диагностики РПЖ и мониторинга его прогрессирования и рецидивов. Скрининг ПСА у бессимптомных пациентов привел к уменьшению числа мужчин с метастатической формой заболевания, но в то же время — к значительной гипердиагностике и чрезмерному лечению пациентов с вялотекущей формой РПЖ [4–6]. Оценка уровня ПСА не дает возможности осуществлять дифференциальную диагностику РПЖ с другими заболеваниями, такими как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), травма и простатит [4–6].

В настоящее время в клинической практике получило распространение использование таких лабораторных показателей, как индекс здоровья предстательной железы (Prostate Health Index, РНИ) и специфический антиген РПЖ 3 (prostate cancer antigen 3, ПСА3).

Определение РНИ в крови представляет собой оценку уровней свободного ПСА, общего ПСА и [–2]ргоПСА. Метаанализ 16 исследований, посвященных определению РНИ для выявления РПЖ высокой степени злокачественности (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7), показал чувствительность данного метода 0,90 при специфичности 0,17 (площадь под кривой (AUC) 0,67) [7].

Специфический антиген РПЖ 3 представляет собой длинную некодирующую РНК, которая является специфичной для предстательной железы. Повышенная экспрессия ПСА3 характерна для РПЖ. Экспрессия ПСА3 определяется в осадке мочи после пальцевого ректального массажа, при котором происходит слушивание клеток предстательной железы в уретру [8–11]. В одном из крупнейших исследований по оценке диагностического потенциала ПСА3 были объединены данные 46 исследований с участием 12 295 мужчин, обследованных на наличие РПЖ. Совокупная чувствительность, специфичность и AUC для РПЖ составили 0,65; 0,73 и 0,75 соответственно [12].

Ограниченные чувствительность и специфичность существующих методов молекулярной диагностики РПЖ являются определяющими факторами для поиска новых маркеров данного заболевания. Один из перспективных методов молекулярно-генетической диагностики — определение экспрессии микроРНК.

МикроРНК – малые некодирующие РНК длиной около 22 нуклеотидов, принимающие участие в пост-транскрипционной регуляции экспрессии генов [13]. На сегодняшний день известно более 2500 микроРНК, определяемых у людей. МикроРНК стабильны и детектируются не только в тканях, но в плазме крови, спинномозговой жидкости, лимфе и других жидких средах организма.

В ряде работ продемонстрирована потенциальная возможность определения экспрессии некоторых микроРНК в моче в качестве маркеров РПЖ. При этом отмечается как самостоятельная значимость этих микроРНК, так и перспектива их применения в качестве дополнительного анализа к определению уровня ПСА [14–17].

Цель исследования – оценка диагностического потенциала определения экспрессии микроРНК в моче при РПЖ в сравнении с таковой в образцах мочи пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы

Биологические образцы. Образцы мочи были взяты у пациентов, получавших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена и НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиалах

НМИЦ радиологии. Во всех случаях диагнозы РПЖ и ДГПЖ были гистологически верифицированы. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Сбор мочи с секретом предстательной железы пациенты проводили самостоятельно в стационаре после пальцевого ректального исследования. Не позднее чем через 120 мин образец мочи переносили в пробирку Falcon 15 мл. Пробирки центрифугировали при 2000g в течение 20 мин. Нижнюю фракцию (1,5–2 мл) с помощью пипетки переносили в пробирки объемом 2 мл, после чего образцы помещали на хранение при температуре не выше –20 °С.

Выделение тотальной РНК. РНК выделяли из 200 мкл осадочной жидкости с использованием набора miRNEasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, США) с предварительным добавлением $5,6 \times 10^8$ копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen, США) после инкубации плазмы с фенольной смесью Qiazol. Cel-miR-39 использовали в качестве внутреннего контроля эффективности выделения РНК, синтеза комплементарной ДНК (кДНК) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
 Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (n = 19) Benign prostatic hyperplasia (n = 19)	Рак предстательной железы (n = 44) Prostate cancer (n = 44)
Средний возраст, лет Mean age, years	65,7 ± 5,1	67,2 ± 7,0
Объем предстательной железы, см ³ Prostatic volume, cm ³	86,3 ± 37,8	42,3 ± 17,9
Стадия T, n (%): T stage, n (%):		
T2	–	37 (84)
T3	–	6 (14)
T4	–	1 (2)
Стадия N, n (%): N stage, n (%):		
N0	–	42 (96)
N1	–	2 (4)
Стадия M, n (%): M stage, n (%):		
M0	–	42 (96)
M1	–	2 (4)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):		
3 + 3	–	22 (50)
3 + 4	–	15 (34)
3 + 5	–	–
4 + 3	–	6 (14)
4 + 4	–	–
4 + 5	–	1 (2)
5 + 3	–	–

Обратная транскрипция и количественная ПЦР в реальном времени. Выделенную из каждого образца РНК (16 мкл) конвертировали в кДНК в реакционной смеси (20 мкл), содержащей буфер (10x E. coli Poly(A) Polymerase Reaction Buffer), аденозинтрифосфат и поли(А)-полимеразу из набора E. coli Poly(A) Polymerase Kit (NEB, Германия), а также смесь нуклеотидов и обратную транскриптазу из набора MMLV RT Kit (Евроген, Россия) и универсальный праймер (CAGGTCCAGT(14)VN), путем инкубации при 37 °С в течение 60 мин с последующей инкубацией при 85 °С в течение 5 мин. Синтезированная кДНК (1 мкл) служила в качестве матрицы в ПЦР в реальном времени с использованием специфической пары праймеров для каждой исследуемой микроРНК и готовой ПЦР-смеси 5x SYBR Green PCR Kit (Qiagen, США). Условия ПЦР: 15 мин при 95 °С; 40 циклов: 20 с при 95 °С, 10 с при 60 °С и 15 с при 72 °С в амплификаторе ДТ-прайм (ДНК-технология, Россия). Сравнение уровней экспрессии микроРНК в образцах проводили по методу 2-ΔΔСТ с использованием cel-miR-39 в качестве референса и расчетом по формулам:

$$Ct_i^{norm} = Ct_i - Ct_i^{cel-miR-39},$$
$$FC_j = Ct_j^{norm} - med_{\{i \in N\}}(Ct_i^{norm})$$

где i – номер образца в группе; j – номер образца в сравниваемой группе; N – множество образцов группы контроль (или норма).

При проведении ПЦР были использованы следующие последовательности праймеров: cel-miR-39 (прямой: GTCACCGGGTGTAAATCAG; обратный: GGTCCAGTTTTTTTTTTTTTTCAAG), miR-21-5p (прямой: GCGCAGTAGCTTATCAGAC; обратный: CCAGTTTTTTTTTTTTTTCAACATCA). Эффективность пар праймеров составляла 2,09 и 2,04 соответственно.

Секвенирование микроРНК. Библиотеки микроРНК были подготовлены с использованием MGIEasy Small RNA Library Prep Kit v.2.0 (BGI-940-000196-00; MGI, КНР) согласно протоколу производителя. Исходное количество тотальной РНК, взятое в реакцию, – 10 нг для каждого образца. Отбор по длине фрагментов осуществляли на магнитных частицах AMPure XP SPRI Reagent (Cat. No. A6388; Beckman Coulter, США). Количество библиотек двухцепочечных ДНК (дцДНК) оценивали с применением набора для высокочувствительного анализа дцДНК Qubit™ 1X dsDNA High Sensitivity (Cat. No. Q33230; Thermo Fisher Scientific, США) и флуориметра Qubit® (Thermo Fisher Scientific, США). Длину фрагментов библиотек дцДНК оценивали с помощью капиллярного электрофореза Agilent® 2100 с использованием набора Agilent® DNA High Sensitive Kit (Cat. No. 5067-4626; Agilent, США).

Образцы с концентрациями выше 1,5 нг/мкл и длиной 105–113 пар нуклеотидов были денатурированы при 95 °С в течение 3 мин и преобразованы в кольцевые библиотеки одноцепочечных ДНК (оцДНК) с применением набора MGIEasy Circularization Kit User Manual (Cat. No. 1000005259; MGI, КНР). Концентрацию оцДНК оценивали с использованием набора для анализа оцДНК (Qubit™ ssDNA Assay Kit Cat. No. Q10212; Thermo Fisher Scientific, США) и флуориметра Qubit®. Затем библиотеки пулировали по 24 образца в 1 пул (всего 4 пула) в равных количествах до 60 фмоль на 1 пул. Формирование наночастиц ДНК (ДНБ (DNA Nano Ball, DNB)) из пулов библиотек оцДНК осуществляли с помощью набора для высокопроизводительного секвенирования MGI DNBSEQ-G400RS (BGI, КНР). Концентрацию ДНБ оценивали с использованием набора Qubit™ ssDNA Assay Kit (Cat. No. Q10212; Thermo Fisher Scientific, США) и флуориметра Qubit®. Образцы ДНБ с концентрациями не менее 8 нг/мкл загружали на 4 дорожки проточной ячейки FCL с помощью портативного загрузчика DNB MGIDL-200H (BGI, КНР). Проточную ячейку помещали в секвенатор MGI DNBSEQ-G400 (BGI, КНР) для дальнейшего секвенирования в режиме SE50.

Анализ данных секвенирования. Качество FASTQ оценивали с использованием FastQC v.0.11.9. Удаление адаптеров осуществляли с помощью cutadapt v.2.10. После удаления 3'-адаптерной последовательности результаты секвенирования обрабатывали с помощью IsoMiRmap [18]. Различия в представленности микроРНК анализировали с применением DESeq2 [19].

Статистическая обработка данных. Анализ значимости различий уровней экспрессии исследуемых микроРНК в группах сравнения выполняли с использованием двустороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. МикроРНК считали дифференциально экспрессирующейся при кратности изменений (fold change) в уровнях экспрессии между сравниваемыми группами более чем в 2 раза. Порогом статистической значимости считали $p < 0,05$.

Анализ выполняли в среде R версии 4.2.2 с использованием пакета ggplot2 для визуализации данных.

Результаты

В результате секвенирования микроРНК из образцов осадка мочи после пальцевого ректального массажа выявлено 1154 вида микроРНК. Обнаружено 11 микроРНК, дифференциально представленных во всех группах сравнения относительно группы ДГПЖ (табл. 2).

Наиболее значимые различия в уровне представленности в клеточном осадке секрета предстательной железы у пациентов с ДГПЖ и РПЖ были зафиксированы для miR-451a (AUC 0,98). У пациентов с ДГПЖ ее уровень был повышен более чем в 32 раза по сравнению с таковым у пациентов с РПЖ. Кроме этого,

Таблица 2. Экспрессия и значимость различий в представленности микроРНК в клеточном осадке секрета предстательной железы. Данные о представленности микроРНК приведены в $\log_2(\text{cpm})$

Table 2. Expression and significance of differences in microRNA abundance in prostate secretion sediment. Data on microRNA abundance are presented as $\log_2(\text{cpm})$

МикроРНК MicroRNA	ДГПЖ BPH	РПЖ PCa			Значимость различий между ДГПЖ и РПЖ Significance of differences between BPH and PCa		
		Индекс Глисона 3 + 3 Gleason score 3 + 3	Индекс Глисона 3 + 4 Gleason score 3 + 4	Индекс Глисона 4 + 3 Gleason score 4 + 3	Индекс Глисона 3 + 3 Gleason score 3 + 3	Индекс Глисона 3 + 4 Gleason score 3 + 4	Индекс Глисона 4 + 3 Gleason score 4 + 3
hsa-miR-451a 0	14,8 (14,2; 15,7)	8,7 (6,9; 9,7)	9,4 (8,5; 11,4)	9,4 (8,1; 10,6)	$5,97 \times 10^{-21}$	$8,58 \times 10^{-10}$	$4,36 \times 10^{-6}$
hsa-miR-144-3p -1	10,6 (10,3; 11,8)	2 (0; 5)	0,4 (0; 8)	1,8 (0; 7,1)	$9,35 \times 10^{-12}$	$4,44 \times 10^{-6}$	$4,89 \times 10^{-3}$
hsa-miR-423-5p 0	14 (9,5; 15)	10,6 (10; 11,1)	9,2 (8,9; 10,1)	9,7 (9,3; 10,1)	$1,58 \times 10^{-5}$	$7,47 \times 10^{-6}$	$8,27 \times 10^{-10}$
hsa-miR-15a-5p 0	14 (12,1; 15)	11,5 (10,7; 12,3)	12,4 (12,1; 12,8)	11,5 (11; 12,4)	$2,41 \times 10^{-5}$	$1,71 \times 10^{-3}$	$1,15 \times 10^{-5}$
hsa-miR-146b-5p 0	7,3 (6,6; 7,6)	8,9 (7,9; 10,6)	8,9 (5,3; 10,7)	8,8 (7,9; 9,7)	$1,60 \times 10^{-4}$	$1,94 \times 10^{-5}$	$1,22 \times 10^{-3}$
hsa-miR-130a-3p 0	11,5 (11,4; 11,6)	9,6 (9,4; 10,4)	9,5 (8,6; 10,7)	10,8 (10,6; 11,1)	$1,91 \times 10^{-4}$	$5,05 \times 10^{-4}$	$1,14 \times 10^{-3}$
hsa-miR-92a-3p 0	12,8 (10,4; 14)	10,9 (10,4; 11,1)	10 (9,5; 10,9)	10,8 (10,3; 11,1)	$2,18 \times 10^{-4}$	$7,80 \times 10^{-5}$	$3,03 \times 10^{-5}$
hsa-miR-25-3p 0	11,5 (10; 12,6)	9,2 (8,7; 10)	9,6 (9; 10,3)	9,2 (9; 9,6)	$1,31 \times 10^{-3}$	$6,13 \times 10^{-4}$	$1,32 \times 10^{-6}$
hsa-miR-96-5p 0	9,8 (7; 10,5)	3 (0; 7,5)	0 (0; 0,8)	6,3 (4,2; 6,6)	$1,31 \times 10^{-3}$	$1,00 \times 10^{-5}$	$6,36 \times 10^{-7}$
hsa-miR-15b-5p 0	12,2 (11; 13,3)	10,2 (9,1; 11)	9,9 (8,5; 10,5)	9,8 (9,2; 10,2)	$1,85 \times 10^{-3}$	$1,13 \times 10^{-3}$	$2,08 \times 10^{-6}$
hsa-miR-21-5p +4	5,3 (4,2; 6,2)	7,6 (0; 8,8)	3,7 (0; 7,8)	7,2 (7,1; 7,5)	$5,30 \times 10^{-3}$	$1,48 \times 10^{-3}$	$1,41 \times 10^{-3}$

Примечание. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; РПЖ – рак предстательной железы; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона.

Note. BPH – benign prostatic hyperplasia; PCa – prostate cancer.

в группах сравнения значимо различался уровень представленности 2 изоформ микроРНК: hsa-miR-144-3p|-1 (AUC 0,96) и hsa-miR-21-5p|+4 (AUC 0,68). Изоформа miR-144-3p практически отсутствовала в образцах пациентов с РПЖ. В свою очередь, уровень изоформы miR-21-5p был более чем в 4 раза повышен у пациентов с РПЖ.

Для подтверждения результатов секвенирования была сформирована расширенная выборка из 45 пациентов с ДГПЖ (15 образцов) и локализованным РПЖ (30 образцов) и независимым методом количественной ПЦР в реальном времени оценена экспрессия miR-21-5p (см. рисунок). Представленность miR-21-5p в образцах группы пациентов с РПЖ была в 3 раза выше по сравнению с группой ДГПЖ ($p = 0,037$).

Были оценены диагностические чувствительность и специфичность уровня miR-21-5p в представленных образцах при дифференциальной диагностике ДГПЖ и РПЖ. AUC составила 69,3. В точке Юдена чувствительность составила 53,3, специфичность – 46,7 при пороговом уровне 30,4. В то же время при пороговом уровне 28,4 чувствительность равна 73,3 %, а специфичность – 26,6 %.



Различия в представленности miR-21-5p в образцах мочи после пальцевого ректального исследования
 Differences in miR-21-5p enrichment in urine samples after digital rectal examination

Обсуждение

В исследовании мы обнаружили повышенную представленность микроРНК miR-451a и miR-144-3p в образцах мочи пациентов с ДГПЖ по сравнению с пациентами с РПЖ. МикроРНК miR-451a и miR-144-3p расположены на хромосоме 17 в 17q11.2, на расстоянии всего 100 пар нуклеотидов друг от друга [20]. Данные микроРНК транскрибируются как одна при-микроРНК во время эритропоэза [21]. Экспрессия данного кластера микроРНК подавляется транскрипционным фактором RUNX1 и положительно регулируется GATA1 и TAL1 в гемопоэтических клетках [22]. По результатам секвенирования транскриптома зрелых эритроцитов около 60 % эритроцитарной микроРНК приходится на hsa-miR-451a [23]. Известно, что ДГПЖ с повышенной пролиферацией ацинарных и стромальных клеток стимулирует усиление васкуляризации предстательной железы. Вновь образованные капилляры легко разрушаются, создавая основу для гематурии. Гематурия различной степени выраженности наблюдается у 12–20 % пациентов с ДГПЖ [24]. В то же время наши данные свидетельствуют о повышенном уровне miR-451a и miR-144-3p у всех пациентов с ДГПЖ, при том что количество эритроцитов в моче не различалось в группах сравнения. По данным Cancer Cell Line Encyclopedia, miR-451a и miR-144-3p экспрессируются в клеточных линиях предстательной железы [25]. Показано, что экспрессия miR-451a ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РПЖ [26]. Можно предположить, что повышенная представленность miR-451a и miR-144-3p в клеточном осадке у пациентов с ДГПЖ связана не только с микрогематурией, но и с повышенной экспрессией этого кластера микроРНК в клетках предстательной железы.

О потенциальной значимости изучения miR-144 и miR-451 в тканях при диагностике РПЖ также сообщалось в ранее опубликованных работах. Было установлено, что miR-144 может ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз клеток РПЖ [27, 28]. В другом исследовании было продемонстрировано, что повышенная экспрессия miR-451 может значительно подавлять пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РПЖ [29]. Кроме этого, изучение экспрессии miR-451a в тканях и сыворотке пациентов с РПЖ показало, что экспрессия miR-451a снижалась как в сыворотке, так и в тканях [30].

Также нами показана более высокая представленность микроРНК miR-21-5p в образцах мочи пациентов с РПЖ по сравнению с пациентами с ДГПЖ. Данная микроРНК является важным регулятором клеточной пролиферации, миграции и апоптоза [31–34]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что miR-21 действует как онкоген при некоторых видах рака человека, включая рак яичников [35], немелкоклеточный рак легкого [36] и колоректальный рак [37, 38].

Установлено, что miR-21 способствует малигнизации клеток путем непосредственного воздействия на ряд генов-супрессоров опухолей [35, 37].

MiR-21 принадлежит к редкому классу микроРНК, так как она расположена в 3'-нетранслируемой области гена белка мембраны вакуолей 1 (VMP1), также известного как TMEM49. Более того, показано, что экспрессия miR-21-5p подавляет экспрессию гена VMP1 через путь PTEN/АКТ/TFEB. В свою очередь, TFEB-индуцированная активация транскрипции VMP1 может ингибировать экспрессию miR-21 [39].

В исследованиях С. Melbø-Jørgensen и соавт. показана гиперэкспрессия miR-21-5p в тканях у пациентов с РПЖ, перенесших радикальную простатэктомию [40]. J. Ribas и соавт., Т. Li и соавт. также продемонстрировали увеличение экспрессии hsa-miR-21-5p при РПЖ по сравнению с нормальной тканью предстательной железы [41, 42].

P. Porzyski и соавт. при анализе микроРНК в крови обнаружили, что специфичность miR-21 для диагностики РПЖ составляет 0,75 [43], а В. Yang и соавт. сообщили, что она может достигать 0,93 [44]. К.Р. Seputra и соавт. в мета-анализе, включившем 6 работ, заключили, что определение экспрессии данной микроРНК в крови также может служить биомаркером прогрессирования РПЖ [45].

Кроме этого, в небольшом числе публикаций было продемонстрировано повышенное содержание miR-21-5p в моче у пациентов с РПЖ [46, 47], а в исследовании R.R. Gunawan и соавт. на выборке из 20 пациентов с РПЖ и 20 пациентов с ДГПЖ экспрессия miR-21-5p в образцах мочи различалась более чем в 12 раз между группами и продемонстрировала более высокие чувствительность и специфичность по сравнению с ПСА [48]. Эти данные в совокупности с результатами представленного исследования могут свидетельствовать о потенциальной диагностической значимости определения miR-21 у пациентов с РПЖ.

Таким образом, результаты проведенного исследования добавляют информации к растущему количеству доказательств того, что измененная экспрессия микроРНК miR-21, miR-451a и miR-144-3p связана с РПЖ и может быть выявлена в образцах мочи.

Заключение

Уровень miR-21-5p, miR-451a и miR-144-3p в образцах мочи с секретом предстательной железы после пальцевого ректального исследования может быть потенциальным неинвазивным диагностическим критерием РПЖ. Необходимы дальнейшие исследования с большей популяцией для изучения роли miR-21-5p, miR-451a и miR-144-3p в качестве биомаркеров РПЖ, а также сопоставление их экспрессии с клиническими данными пациентов для выявления потенциальных комбинаций в целях повышения диагностической значимости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
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. Archer M., Dogra N., Kyprianou N. Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance. *Cancers* 2020;12:2984. DOI: 10.3390/cancers12102984
4. Prensner J.R., Rubin M.A., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Beyond PSA: the next generation of prostate cancer biomarkers. *Sci Transl Med* 2012;4(127):127rv123. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003180
5. Draisma G., Etzioni R., Tsodikov A. et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):374–83. DOI: 10.1093/jnci/djp001
6. Carroll P.R., Parsons J.K., Andriole G. et al. NCCN guidelines insights: prostate cancer early detection, version 2.2016. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016;14(5):509–19. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0060
7. Wang W., Wang M., Wang L. et al. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2014;4:5012. DOI: 10.1038/srep05012
8. Fradet Y., Saad F., Aprikian A. et al. Upm3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64(2):311–5. DOI: 10.1016/j.urology.2004.03.052
9. Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I. et al. Dd3(pca3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8–15. DOI: 10.1016/S0302-2838(03)00201-X
10. Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A. et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: Implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179(5):1804–9. DOI: 10.1016/j.juro.2008.01.013
11. Van Gils M.P., Cornel E.B., Hessels D. et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Prostate* 2007;67(8):881–7. DOI: 10.1002/pros.20564
12. Cui Y., Cao W., Li Q. et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25776. DOI: 10.1038/srep25776
13. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522–31. DOI: 10.1038/nrg1379
14. Lewis H., Lance R., Troyer D. et al. miR-888 is an expressed prostatic secretions-derived microRNA that promotes prostate cell growth and migration. *Cell Cycle* 2014;13(2):227–39. DOI: 10.4161/cc.26984
15. Haj-Ahmad T.A., Abdalla M.A., Haj-Ahmad Y. Potential urinary miRNA biomarker candidates for the accurate detection of prostate cancer among benign prostatic hyperplasia patients. *J Cancer* 2014;5(3):182–91. DOI: 10.7150/jca.6799
16. Stuopelyte K., Daniunaite K., Bakavicius A. et al. The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br J Cancer* 2016;115(6):707–15. DOI: 10.1038/bjc.2016.233
17. Fredsøe J., Rasmussen A.K.I., Thomsen A.R. et al. Diagnostic and prognostic microRNA biomarkers for prostate cancer in cell-free urine. *Eur Urol Focus* 2018;4(6):825–33. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.018
18. Lohrer P., Karathanasis N., Londin E. et al. IsoMiRmap: fast, deterministic and exhaustive mining of isomiRs from short RNA-seq datasets. *Bioinformatics* 2021;37(13):1828–38. DOI: 10.1093/bioinformatics/btab016
19. Love M.I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol* 2014;15(12):550. DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8
20. Pan X., Wang R., Wang Z.X. The potential role of miR-451 in cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Mol Cancer Ther* 2013;12(7):1153–62. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0802
21. Kretov D.A., Walawalkar I.A., Mora-Martin A. et al. Ago2-dependent processing allows miR-451 to evade the global microRNA turnover elicited during erythropoiesis. *Mol Cell* 2020;78(2):317–28.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.02.020
22. Kohrs N., Kolodziej S., Kuvardina O.N. et al. MiR144/451 expression is repressed by RUNX1 during megakaryopoiesis and disturbed by RUNX1/ETO. *PLoS Genet* 2016;12(3):e1005946. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005946
23. Azzouzi I., Moest H., Wollscheid B. et al. Deep sequencing and proteomic analysis of the microRNA-induced silencing complex in human red blood cells. *Exp Hematol* 2015;43(5):382–92. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.01.007
24. Foley S.J., Soloman L.Z., Wedderburn A.W. et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000;163(2):496–8. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)67910-4
25. Ghandi M., Huang F.W., Jané-Valbuena J. et al. Next-generation characterization of the Cancer Cell Line Encyclopedia. *Nature* 2019;569(7757):503–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1186-3
26. Liu Y., Yang H.Z., Jiang Y.J., Xu L.Q. MiR-451a is downregulated and targets PSMB8 in prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2020;36(7):494–500. DOI: 10.1002/kjm2.12196
27. Sun X.B., Chen Y.W., Yao Q.S. et al. MicroRNA-144 suppresses prostate cancer growth and metastasis by targeting EZH2. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20:1533033821989817. DOI: 10.1177/1533033821989817
28. Bai M., Lei Y., Wang M. et al. Long non-coding RNA SNHG17 promotes cell proliferation and invasion in castration-resistant prostate cancer by targeting the miR-144/CD51 axis. *Front Genet* 2020;11:274. DOI: 10.3389/fgene.2020.00274
29. Wang G., Yao L., Yang T. et al. MiR-451 suppresses the growth, migration, and invasion of prostate cancer cells by targeting macrophage migration inhibitory factor. *Transl Cancer Res* 2019;8(2):647–54. DOI: 10.21037/tcr.2019.03.28
30. Fan B., Jin X., Ding Q. et al. Expression of miR-451a in prostate cancer and its effect on prognosis. *Iran J Public Health* 2021;50(4):772–9. DOI: 10.18502/ijph.v50i4.6002
31. Cappellesso R., Tinazzi A., Giurici T. et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions. *Cancer Cytopathol* 2014;122(9):685–93. DOI: 10.1002/cncy.21442
32. Chan J.A., Krichevsky A.M., Kosik K.S. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005;65(14):6029–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0137
33. Meng F., Henson R., Wehbe-Janek H. et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007;133(2):647–58. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.022
34. Venturutti L., Romero L.V., Urtreger A.J. et al. Stat3 regulates ErbB-2 expression and co-opts ErbB-2 nuclear function to induce miR-21 expression, PDCD4 downregulation and breast cancer metastasis. *Oncogene* 2016;35(17):2208–22. DOI: 10.1038/onc.2015.28
35. Chan J.K., Blansit K., Kiet T. et al. The inhibition of mir-21 promotes apoptosis and chemosensitivity in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132(3):739–44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.034
36. Xue X., Liu Y., Wang Y. et al. Mir-21 and mir-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating socs1, socs6, and pten. *Oncotarget* 2016;7(51):84508–19. DOI: 10.18632/oncotarget.13022
37. Wu Y., Song Y., Xiong Y. et al. MicroRNA-21 (miR-21) promotes cell growth and invasion by repressing tumor suppressor PTEN

- in colorectal cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017;43(3):945–58. DOI: 10.1159/000481648
38. Asangani I.A., Rasheed S.A.K., Nikolova D.A. et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008;27(15):2128–36. DOI: 10.1038/sj.onc.1210856
39. Wang C., Peng R., Zeng M. et al. An autoregulatory feedback loop of miR-21/VMP1 is responsible for the abnormal expression of miR-21 in colorectal cancer cells. *Cell Death Dis* 2020;11(12):1067. DOI: 10.1038/s41419-020-03265-4
40. Melbø-Jørgensen C., Ness N., Andersen S. et al. Stromal expression of miR-21 predicts biochemical failure in prostate cancer patients with Gleason score 6. *PLoS One* 2014;9:e113039. DOI: 10.1371/journal.pone.0113039
41. Ribas J., Ni X., Haffner M. et al. MiR-21: an androgen receptor-regulated microRNA that promotes hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer growth. *Cancer Res* 2009;69(18):7165–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1448
42. Li T., Li R.S., Li Y.H. et al. MiR-21 as an independent biochemical recurrence predictor and potential therapeutic target for prostate cancer. *J Urol* 2012;187(4):1466–72. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.082
43. Porzycycki P., Ciszkowicz E., Semik M., Tyrka M. Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition. *Int Urol Nephrol* 2018;50(9):1619–26. DOI: 10.1007/s11255-018-1938-2
44. Yang B., Liu Z., Ning H. et al. MicroRNA-21 in peripheral blood mononuclear cells as a novel biomarker in the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Cancer Biomark* 2016;17(2):223–30. DOI: 10.3233/CBM-160634
45. Seputra K.P., Purnomo B.B., Susianti H. et al. miRNA-21 as reliable serum diagnostic biomarker candidate for metastatic progressive prostate cancer: meta-analysis approach. *Med Arch* 2021;75(5):347–50. DOI: 10.5455/medarh.2021.75.347-350
46. Ghorbanmehr N., Gharbi S., Korsching E. et al. miR-21-5p, miR-141-3p, and miR-205-5p levels in urine-promising biomarkers for the identification of prostate and bladder cancer. *Prostate* 2019;79(1):88–95. DOI: 10.1002/pros.23714
47. Danarto R., Astuti I., Umbas R., Haryana S.M. Urine miR-21-5p and miR-200c-3p as potential non-invasive biomarkers in patients with prostate cancer. *Turk J Urol* 2019;46(1):26–30. DOI: 10.5152/tud.2019.19163
48. Gunawan R.R., Astuti I., Danarto H.R. miRNA-21 as high potential prostate cancer biomarker in prostate cancer patients in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2023;24(3):1095–9. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.3.1095

Вклад авторов

Д.Р. Долотказин: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материалов для анализа, написание текста статьи;
Д.А. Аверинская: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.Н. Князев, М.П. Райгородская: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.Е. Колодеева, О.Е. Колодеева: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.Ю. Шкурников: разработка дизайна исследования, статистический анализ, научное редактирование текста статьи;
Б.Я. Алексеев: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

D.R. Dolotkazin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, article writing;
D.A. Averinskaya: analysis of the obtained data, article writing;
E.N. Knyazev, M.P. Raigorodskaya: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
O.E. Kolodeeva, O.E. Kolodeeva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.Yu. Shkurnikov: developing the research design, statistical analysis, article scientific editing;
B.Ya. Alekseev: idea and development of research design, article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Долотказин / D.R. Dolotkazin: <https://orcid.org/0000-0003-2863-9001>
Д.А. Аверинская / D.A. Averinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3936-4728>
Е.Н. Князев / E.N. Knyazev: <https://orcid.org/0000-0002-9414-2573>
М.П. Райгородская / M.P. Raigorodskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0527-7773>
О.Е. Колодеева / O.E. Kolodeeva: <https://orcid.org/0009-0006-7572-8970>
О.Е. Колодеева / O.E. Kolodeeva: <https://orcid.org/0009-0009-8475-4662>
М.Ю. Шкурников / M.Yu. Shkurnikov: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ПАО «Сбербанк».

Funding. The study was performed with the support of Sberbank.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 08.12.2023. **Принята к публикации:** 06.02.2024.

Article submitted: 08.12.2023. **Accepted for publication:** 06.02.2024.

Оптимизация метода определения чувствительности к доцетакселу с помощью опухолевых органоидов рака предстательной железы

С.В. Никулин^{1,2}, М.О. Силкина², А.В. Разумовская², М.П. Райгородская¹, Б.Я. Алексеев^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Сергей Вячеславович Никулин snikulin@hse.ru

Введение. Исследование чувствительности полученных от пациентов опухолевых органоидов к противоопухолевым препаратам представляет собой перспективный подход к персонализированному выбору схемы лечения.

Цель исследования – получение 2 культур опухолевых органоидов предстательной железы, подбор оптимального состава культуральной среды и оценка на полученных органоидных культурах эффективности химиотерапевтического препарата доцетаксел, применяемого для лечения рака предстательной железы.

Материалы и методы. Исходную ткань диссоциировали с использованием гомогенизатора gentleMACS Octo. Полученные клетки культивировали в матриксе Matrigel с различными составами питательной среды для определения оптимального варианта. С помощью MTS-теста проводили оценку жизнеспособности и определяли скорость роста клеток.

Результаты. В работе удалось успешно получить 2 органоидные культуры опухолевых клеток рака предстательной железы и подобрать оптимальный состав питательной среды для культивирования. С помощью цитотоксического теста было показано, что полученные органоидные культуры рака предстательной железы имели разную чувствительность к доцетакселу, что выражалось в разном ингибировании скорости роста опухолевых клеток в 2 линиях.

Заключение. Использование полученных от пациентов опухолевых органоидов рака предстательной железы представляет собой перспективный подход к определению наилучшей схемы лечения пациента. Однако для внедрения в практику требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, опухолевые органоиды, персонализированная терапия

Для цитирования: Никулин С.В., Силкина М.О., Разумовская А.В. и др. Оптимизация метода определения чувствительности к доцетакселу с помощью опухолевых органоидов рака предстательной железы. Онкоурология 2024;20(1):44–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-44-51>

Optimization of a method for determination of docetaxel sensitivity using prostate cancer organoids

S.V. Nikulin^{1,2}, M.O. Silkina², A.V. Razumovskaya², M.P. Raygorodskaya¹, B.Ya. Alekseev^{1,3}

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

²National Research University “Higher School of Economics”; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Nikulin snikulin@hse.ru

Background. Analyzing the sensitivity of patient-derived tumor organoids to anti-cancer medications shows great potential for tailoring personalized treatment plans.

Aim. To obtain two prostate tumor organoid cultures, optimize the composition of culture medium, and to evaluate the efficacy of the chemotherapeutic drug docetaxel using the obtained organoid cultures.

Materials and methods. The initial tissue was dissociated using the gentleMACS Octo homogenizer. The obtained cells were cultured in Matrigel with different culture media for selection of the optimal one. Cell viability and growth rates were assessed using the MTS assay.

Results. In this study, we successfully obtained two organoid cultures of prostate cancer cells and identified the most effective composition of culture medium. Using a cytotoxic test, it was shown that the obtained organoid cultures of prostate cancer cells had different sensitivity to docetaxel which was reflected in different inhibition of the tumor cell growth rate.

Conclusion. The utilization of prostate cancer organoids to determine the best treatment approach is a highly promising experimental technology. Nevertheless, additional research is required before integration of this technology into clinical practice.

Keywords: prostate cancer, tumor organoids, personalized therapy

For citation: Nikulin S.V., Silkina M.O., Razumovskaya A.V. et al. Optimization of a method for determination of docetaxel sensitivity using prostate cancer organoids. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-44-51>

Введение

По статистике, на рак предстательной железы (РПЖ) ежегодно приходится более 1,4 млн новых случаев заболеваемости и около 375 тыс. случаев смерти от данной патологии мужчин в мире [1]. При этом в 112 странах РПЖ является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин [1]. В России РПЖ является 2-м наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием у мужчин и 3-м по показателю смертности [2].

В настоящее время для лечения РПЖ может применяться широкий спектр подходов, таких как гормональная терапия, химиотерапия, иммунотерапия и др. [3]. Так, для лечения метастатического РПЖ в 1-й линии используется гормональная терапия, также известная как андрогендепривационная терапия. Гормональная терапия обычно дает хорошие результаты на начальном этапе, но у большинства пациентов развивается резистентность к данной схеме лечения [4]. При развитии кастрационно-резистентного РПЖ требуются новые терапевтические подходы. В качестве химиотерапии 1-й линии у пациентов данной группы используют таксаны, доцетаксел или паклитаксел [5]. Кроме этого, при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ могут быть назначены гормональные препараты 2-й линии, такие как абиратерон и энзалутамид [6]. К сожалению, несмотря на разнообразие схем лечения, медиана выживаемости пациентов остается низкой [4]. Следовательно, с учетом проблемы лекарственной устойчивости и разнообразия доступных препаратов актуальной задачей остается выбор наилучшего метода лечения для каждого пациента с РПЖ.

В последнее время особую популярность приобрели трехмерные опухолевые органоиды, полученные от пациентов [7]. Ранее было показано, что такие культуры могут быть использованы для прогнозирования лекарственного ответа у пациента в клинике [8]. Это

возможно благодаря тому, что органоиды хорошо сохраняют генетические и фенотипические особенности исходной опухоли пациента. Кроме того, они преодолевают многие ограничения 2D-модели, связанные с однослойностью культур клеток. Например, используя 3D-модели, можно воссоздать достаточно точное микроокружение, сравнимое с условиями *in vivo* [9]. Все это делает полученные от пациентов опухолевые органоиды хорошей моделью для изучения чувствительности к конкретным препаратам в целях подбора персонализированной схемы лечения.

Цель исследования — получение 2 культур опухолевых органоидов предстательной железы, подбор оптимального состава культуральной среды и оценка на полученных органоидных культурах эффективности химиотерапевтического препарата доцетаксел, применяемого для лечения РПЖ.

Материалы и методы

Первичную органоидную культуру опухолевых клеток предстательной железы получали из опухолевой ткани. Исходные фрагменты ткани помещали в раствор для хранения ткани MACS (Miltenyi Biotec, Германия), образцы хранили при температуре 4 °С. С помощью пинцета переносили ткань в чашку Петри, полностью отбирали раствор для хранения ткани MACS и промывали раствором DPBS (ПанЭко, Россия). Излишки раствора DPBS отбирали и разрезали скальпелем ткань на небольшие фрагменты размером 1–2 мм.

В пробирку для гомогенизации ткани gentleMACS C Tube (Miltenyi Biotec, Германия) добавляли коктейль ферментов, состоящий из 2,2 мл культуральной среды DMEM/F-12 (Gibco, США), 100 мкл раствора Enzyme H (Miltenyi Biotec, Германия), 50 мкл раствора Enzyme R (Miltenyi Biotec, Германия) и 12,5 мкл раствора Enzyme A (Miltenyi Biotec, Германия). Затем переносили туда фрагменты ткани, закрывали пробирку и помещали ее

в гомогенизатор gentleMACS Octo (Miltenyi Biotec, Германия). Для диссоциации тканей использовали программу 37C_h_TDK_3. После окончания программы пробирку извлекали из гомогенизатора. Центрифугировали получившуюся клеточную суспензию с ускорением 300g в течение 10 мин, отбирали надосадочную жидкость и промывали осадок раствором DPBS (ПанЭко, Россия). Повторно центрифугировали при аналогичных параметрах, отбирали надосадочную жидкость и ресуспендировали осадок в культуральной среде Advanced DMEM/F-12 (Gibco, США).

Пробирку с суспензией клеток помещали на лед и смешивали с внеклеточным матриксом Matrigel (Corning, США) в соотношении 1:5. Получившуюся суспензию 50 мкл переносили в лунки культурального 24-луночного планшета. Планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO₂) до застывания геля. После этого

в лунки добавляли по 500 мкл соответствующей питательной среды. Далее планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO₂). Смену среды проводили каждые 48 ч. Динамику роста клеток оценивали визуально с помощью инвертированного микроскопа Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Успешно полученную на первом пассаже культуру опухолевых органоидов субкультивировали с помощью добавления диссоциирующего раствора TrypLE Express (Gibco, США).

Для выбора наиболее оптимального состава для культивирования органоидов РПЖ было проведено сравнение 4 типов питательных сред. Первая среда для сравнения (среда 1) состояла из среды Advanced DMEM/F-12 (Gibco, США), 10 мМ HEPES (Gibco, США), 2 мМ GlutaMAX (Gibco, США), 2 % B-27 vitA free (Gibco, США), 1 % раствора антибиотика-антимикотика (Gibco, США), 1,25 мМ N-ацетилцистеина (Sigma,

Состав используемых сред

Composition of the culture media

Компонент Component	Среда 1 Medium 1	Среда 2 Medium 2	Среда 3 Medium 3	Среда 4 Medium 4
Advanced DMEM/F-12	+	+	+	+
HEPES	+	+	+	+
GlutaMAX	+	+	+	+
B-27 vitA free	+	+	+	+
Антибиотик-антимикотик Antibiotic antimycotic	+	+	+	+
N-ацетилцистеин N-acetylcysteine	+	+	+	+
Никотинамид Nicotinamide	+	+	+	+
Wnt3A	+	+	+	+
R-Spondin 1	+	+	+	+
Noggin	+	+	+	+
EGF	+	+	+	+
Херегулин-β1 Heregulin-β1	+	+	+	+
FGF2	+	+	+	+
FGF7	+	+	+	+
FGF10	+	+	+	+
IGF1	+	+	+	+
IGF2	+	+	+	+
Гастрин I Gastrin I	+	+	+	+
PGE2	+	+	+	+
A83-01	+	+	+	+
SB202190	+	+	+	+
Y-27632	+	+	+	+
5α-дигидротестостерон 5α-dihydrotestosterone	+	+	+	+
Докозагексаеновая кислота Docosahexaenoic acid	—	+	—	+
Форсколин Forskolin	—	—	+	+

США), 10 мМ никотинамида (Sigma, США), 50 нг/мл Wnt3A (R&D Systems, США), 500 нг/мл R-Spondin 1 (PeproTech, США), 100 нг/мл Noggin (PeproTech, США), 25 нг/мл EGF (Gibco, США), 5 нМ херегулина-β1 (PeproTech, США), 20 нг/мл FGF2 (R&D Systems, США), 20 нг/мл FGF7 (PeproTech, США), 20 нг/мл FGF10 (PeproTech, США), 10 нг/мл IGF1 (R&D Systems, США), 10 нг/мл IGF2 (R&D Systems, США), 10 нМ гастрин I (Sigma, США), 10 мкМ PGE2 (STEMCELL Technologies, Канада), 500 нМ A83-01 (STEMCELL Technologies, Канада), 500 нМ SB202190 (Tocris, США), 10 мкМ Y-27632 (STEMCELL Technologies, Канада), 1 нМ 5α-дигидротестостерона (Sigma, США).

Среда 2 имела тот же состав, что и среда 1, но содержала еще 1 дополнительный компонент – докозагексаеновую кислоту (Sigma, США) в концентрации 200 мкМ.

Среда 3 имела тот же состав, что и среда 1, но в качестве дополнительного компонента содержала форсколин (Tocris, США) в концентрации 10 мкМ.

Последняя среда для сравнения (среда 4) помимо компонентов среды 1 содержала оба дополнительных компонента (200 мкМ докозагексаеновой кислоты и 10 мкМ форсколина). Компонентный состав всех 4 сред отражен в таблице.

Перед проведением цитотоксического теста органоиды обрабатывали диссоциирующим раствором TrypLE Express (Gibco, США), ресуспендировали, переносили в пробирку объемом 1,5 мл, инкубировали в термостате при температуре 37 °С, после чего добавляли равный объем DPBS (ПанЭко, Россия), ресуспендировали, центрифугировали и отбирали надосадочную жидкость. К осадкам добавляли внеклеточный матрикс Matrigel (Corning, США) и ресуспендировали клетки. Переносили по 10 мкл суспензии в лунки культурального 96-луночного планшета. Планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °С, 5 % CO₂) до застывания геля. Затем в лунки добавляли по 100 мкл питательной среды и инкубировали планшет в клеточном инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂) в течение 24 ч. Далее добавляли к клеткам тестируемый препарат в полной питательной среде и инкубировали планшет в клеточном инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂) в течение 3 ч, затем меняли среду на новую и инкубировали еще в течение 72 ч. Концентрация доцетаксела была выбрана на основании клинических данных фармакокинетики и была равна 5,47 мкМ [10]. Смена среды моделирует клиническую ситуацию, когда препарат выводится из организма через 3 ч. Кроме инкубации с препаратом в клинической концентрации также проводили титровку в диапазоне концентраций от 0,625 до 100 мкМ, при этом клетки инкубировали с препаратом в течение 72 ч без смены среды. Эксперимент выполняли в 3 повторях. Для оценки жизнеспособности клеток использовали MTS-тест (Promega, США) согласно протоколу производителя. По-

глошение измеряли с помощью планшетного мультифункционального ридера SpectraMax iD3 (Molecular Devices, США). Фоновое поглощение измеряли в лунках без клеток. Жизнеспособность рассчитывали по формуле:

$$\frac{(A - O)}{(A(0) - O)} \times 100 \%,$$

где A – поглощение в тестовых лунках после инкубации с препаратом; A(0) – поглощение в контрольных лунках после инкубации с препаратом; O – фоновое поглощение.

Скорость роста рассчитывали по формуле:

$$\left(2^{\frac{\log_2(A - O)/(A_0 - O)}{\log_2(A(0) - O)/(A_0 - O)}} - 1 \right) \times 100 \%,$$

где A₀ – поглощение в лунках с клетками непосредственно перед добавлением препарата.

Для оценки статистической значимости наблюдаемых различий использовали дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты

В данной работе удалось успешно получить 2 органоидные культуры опухолевых клеток РПЖ П2 и П3. Было проведено сравнение питательных сред различного состава для определения наиболее эффективной (рис. 1, 2). Было определено, что среда 2 хуже всего подходит для культивирования линии П2, в то время как в других средах органоиды росли с сопоставимой эффективностью. В случае П3 добавление форсколина к среде ощутимо замедляло рост органоидов, в то время как среда 1 и среда 2 были примерно одинаково эффективны. Таким образом, в дальнейшем для культивирования обеих культур была использована среда 1.

Далее на 2 полученных культурах был проведен цитотоксический тест препарата доцетаксел в клинической концентрации 5,47 мкМ (рис. 3). В результате было показано, что доцетаксел статистически значимо ($p < 0,05$) снижал жизнеспособность опухолевых клеток П2 (56 %) и П3 (62 %) по сравнению с контролем. Также доцетаксел снижал скорость роста органоидов, она составила 10 % для П2 и 56 % для П3. Более того, полученные значения скорости роста для пациентов 2 и 3 статистически значимо различались между собой ($p < 0,05$). Таким образом, согласно данным проведенного тестирования, препарат эффективен в отношении рассматриваемых органоидных культур. При этом, судя по всему, скорость роста является более чувствительной метрикой, которая позволила показать разную восприимчивость к доцетакселу образцов П2 и П3.

Кроме этого, была проведена титровка доцетакселом полученных органоидных культур. Диапазон используемых концентраций составил от 0,625 до 100 мкМ (рис. 4).

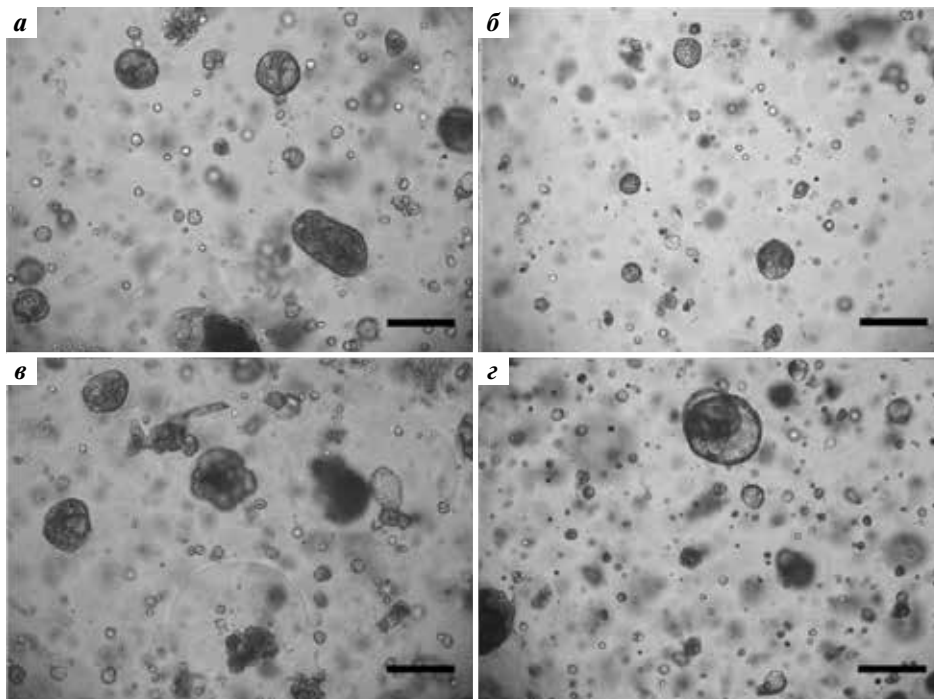


Рис. 1. Прижизненные микрофотографии культуры органоидов рака предстательной железы П2 в проходящем свете, 2-й пассаж, 10-й день (масштаб 400 мкм): а – среда 1; б – среда 2; в – среда 3; г – среда 4

Fig. 1. Transmitted light micrographs of living prostate cancer organoid culture P2, 2nd passage, 10th day (scale bar 400 μ m): а – medium 1; б – medium 2; в – medium 3; г – medium 4

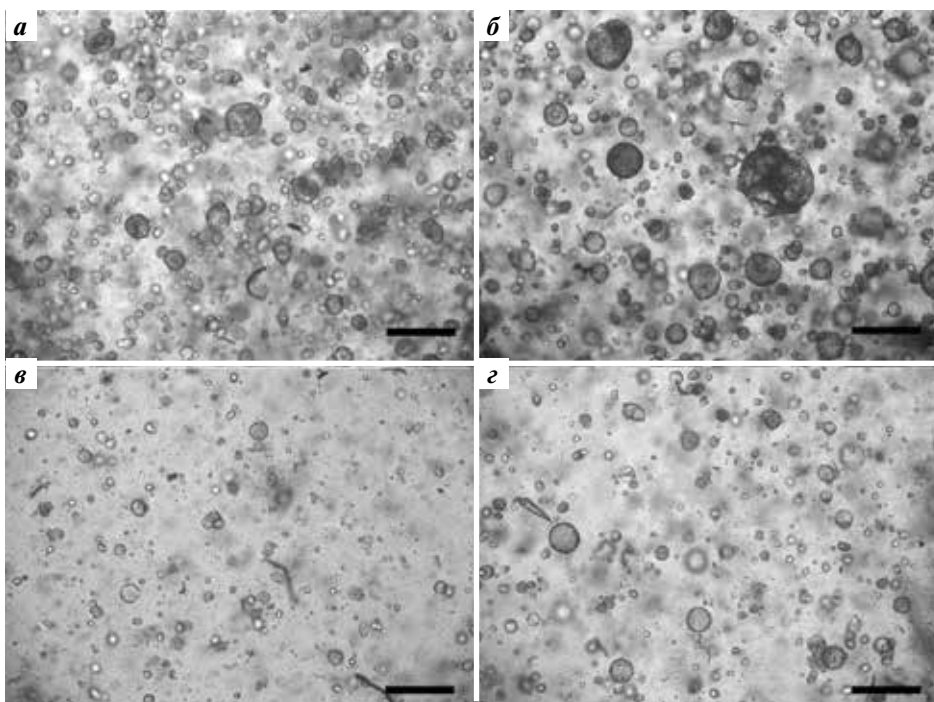


Рис. 2. Прижизненные микрофотографии культуры органоидов рака предстательной железы П3 в проходящем свете, 2-й пассаж, 10-й день (масштаб 400 мкм): а – среда 1; б – среда 2; в – среда 3; г – среда 4

Fig. 2. Transmitted light micrographs of living prostate cancer organoid culture P3, 2nd passage, 10th day (scale bar 400 μ m): а – medium 1; б – medium 2; в – medium 3; г – medium 4

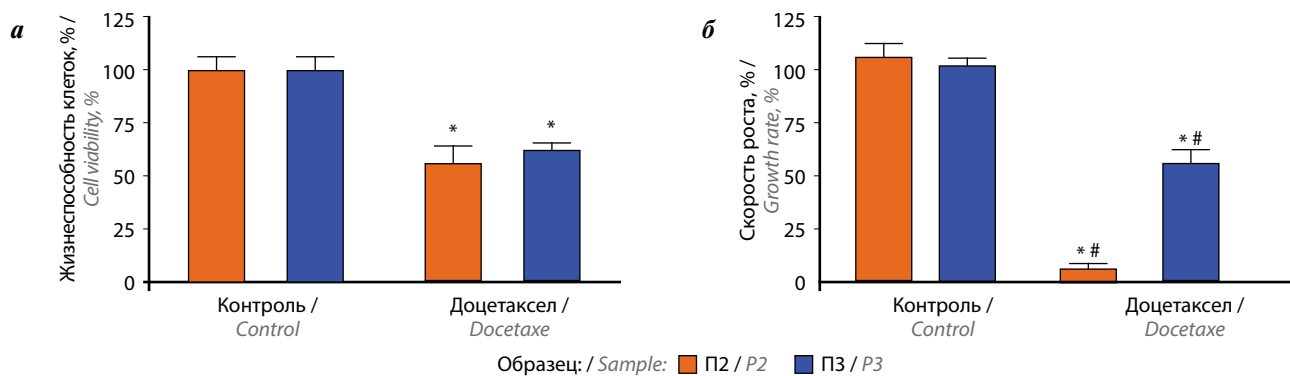


Рис. 3. Жизнеспособность (а) и скорость роста (б) органоидов рака предстательной железы после обработки доцетакселом. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего. *Статистически значимое различие с контролем. **Статистически значимое различие между образцами
Fig. 3. Viability (a) and growth rate (b) of prostate cancer organoids after docetaxel treatment. Error bars show standard error of mean. *Statistically significant difference compared to the control. **Statistically significant difference between the samples

Скорость роста снова показала себя более чувствительной метрикой по сравнению с жизнеспособностью, различие между 2 группами было статистически значимым ($p < 0,05$, на графике не показано). Кроме того, исходя из полученных данных видно, что для определения чувствительности образцов к препарату достаточно использовать только одну концентрацию, необходимости дополнительно использовать титровку нет.

Обсуждение

Органоиды являются перспективной моделью для изучения злокачественных опухолей в силу разных причин. Они сохраняют гистологические особенности, генетический профиль, мутационный ландшафт исходной ткани и могут передавать ответы у пациентов на разные терапевтические препараты [11, 12]. Таким образом, органоиды преодолевают ряд ограничений, возникающих при использовании других моделей. Например, раковые клетки, растущие либо в культуральной среде, либо в виде ксенотрансплантатов, неточно отражают сложность рака человека из-за дефицита клеток, инициирующих опухоль, а также из-за отсутствия специфического для человека опухолевого микроокружения и внеклеточного матрикса [13]. Кроме этого, в результате длительного поддержания и пассажей *in vitro* возникает генетическая вариабельность [14]. В случае использования модели ксенотрансплантатов также имеет смысл упомянуть логистические, экономические и этические проблемы, препятствующие их широкому применению [15].

Все перечисленное свидетельствует о том, что органоиды являются хорошей моделью для исследования рака. Поэтому неудивительно, что на сегодняшний день органоидные культуры получены из многих типов опухолей, таких как рак легкого, молочной железы, печени и др. [16]. При этом частота успешного создания долгосрочных органоидных культур из опухолей предстательной железы значительно ниже, чем для многих других опухолей [17]. Это говорит о том, что условия культивирования органоидов РПЖ нужно оптимизировать. В нашей работе мы протестировали 4 состава питательных сред для культивирования органоидов РПЖ и определили наиболее эффективную для дальнейшей работы.

Как уже было упомянуто, опухолевые органоиды, полученные от пациентов, представляют собой хорошую модель, которая может быть использована

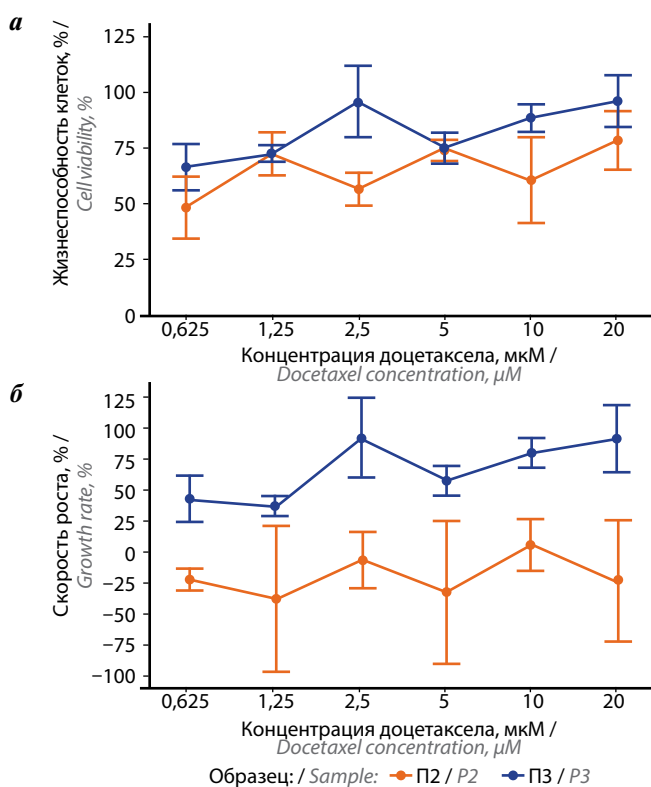


Рис. 4. Жизнеспособность (а) и скорость роста (б) органоидов рака предстательной железы после титровки доцетакселом. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего

Fig. 4. Viability (a) and growth rate (b) of prostate cancer organoids after docetaxel titration. Error bars show standard error of mean

для определения ответа у пациента на конкретные препараты. Ранее мы провели тесты противоопухолевых препаратов на органоидных культурах рака толстой кишки и молочной железы [18, 19]. Кроме этого, разработанные ранее методы тестирования были успешно применены для опухолевых органоидов предстательной железы [20]. В этой работе мы применили новую метрику для оценки эффективности препарата — скорость роста — и сравнили ее с ранее использованной — жизнеспособностью. Показатель ингибирования роста позволяет проводить измерение независимо от таких переменных, как скорость роста клеток или их плотность, что может вносить искажение при измерении других метрик [21]. Несмотря на то что измерение жизнеспособности показало эффективность доцетаксела на полученных органоидных линиях, именно переход к новой метрике позволил нам определить статистическую разницу в эффективности действия доцетаксела на органоидные линии П2 и П3. Таким образом, мы определили эту метрику как предпочтительную в дальнейших измерениях. Кроме того, мы сравнили результаты, полученные после использо-

вания одной клинической концентрации препарата и диапазона концентраций, и пришли к выводу, что использования одной концентрации достаточно для прогнозирования чувствительности органоидной культуры к препарату.

Заключение

В данной работе были успешно получены 2 культуры органоидов РПЖ, определен оптимальный состав для культивирования органоидной культуры, а также проведена оценка эффективности препарата доцетаксел на данных культурах. В результате было показано, что доцетаксел значимо снижал жизнеспособность, а также по-разному влиял на скорость роста опухолевых клеток. Полученные выводы свидетельствуют о том, что органоидная технология может применяться в клинической практике, однако, безусловно, для внедрения необходимо проведение дополнительных исследований. Вектором для дальнейшей работы могут служить сопоставление полученных на органоидных линиях результатов с результатами в клинической практике и оптимизация условий культивирования органоидов РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Sandhu S., Moore C.M., Chiong E. et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2021;398(10305):1075–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00950-8
4. Grimaldi A.M., Salvatore M., Cavaliere C. Diagnostic and prognostic significance of extracellular vesicles in prostate cancer drug resistance: A systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(2):228–39. DOI: 10.1038/s41391-022-00521-w
5. Bumbaca B., Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B* 2018;8(4):518–29. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.04.007
6. Liu J.M., Lin C.C., Liu K.L. et al. Second-line hormonal therapy for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world data study using a Claims database. *Sci Rep* 2020;10(1):4240. DOI: 10.1038/s41598-020-61235-4
7. Jackson S.E., Chester J.D. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer* 2015;137(2):262–6. DOI: 10.1002/ijc.28940
8. Verduin M., Hoeben A., De Ruysscher D., Vooijs M. Patient-derived cancer organoids as predictors of treatment response. *Front Oncol* 2021;11:641980. DOI: 10.3389/fonc.2021.641980
9. Adamieccki R., Hryniewicz-Jankowska A., Ortiz M.A. et al. *In vivo* models for prostate cancer research. *Cancers (Basel)* 2022;14(21):5321. DOI: 10.3390/cancers14215321
10. Liston D.R., Davis M. Clinically relevant concentrations of anti-cancer drugs: a guide for nonclinical studies. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3489–98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3083
11. Xu H., Lyu X., Yi M. et al. Organoid technology and applications in cancer research. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):116. DOI: 10.1186/s13045-018-0662-9
12. Rossi G., Manfrin A., Lutolf M.P. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet* 2018;19(11):671–87. DOI: 10.1038/s41576-018-0051-9
13. Byrne A.T., Alferez D.G., Amant F. et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer* 2017;17(4):254–68. DOI: 10.1038/nrc.2016.140
14. Huang L., Bockorny B., Paul I. et al. PDX-derived organoids model *in vivo* drug response and secrete biomarkers. *JCI Insight* 2020;5(21):e135544. DOI: 10.1172/jci.insight.135544
15. Yoshida G.J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):4. DOI: 10.1186/s13045-019-0829-z
16. Xu H., Jiao D., Liu A., Wu K. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):58. DOI: 10.1186/s13045-022-01278-4
17. Beshiri M., Agarwal S., Yin J.J., Kelly K. Prostate organoids: emerging experimental tools for translational research. *J Clin Invest* 2023;133(10):e169616. DOI: 10.1172/JCI169616
18. Nikulin S.V., Alekseev B.Ya., Sergeeva N.S. et al. Breast cancer organoid model allowed to reveal potentially beneficial combinations of 3,3'-diindolylmethane and chemotherapy drugs. *Biochimie* 2020;179:217–27. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.007
19. Poloznikov A., Nikulin S., Bolotina L. et al. 9-ING-41, a small molecule inhibitor of GSK-3 β , potentiates the effects of chemotherapy on colorectal cancer cells. *Front Pharmacol* 2021;12:1–18. DOI: 10.3389/fphar.2021.777114
20. Никулин С.В., Алексеев Б.Я., Полозников А.А., Осипьянц А.И. Первый опыт применения опухолевых органоидов предста-

тельной железы как модели для персонализированного подбора препаратов. Онкоурология 2023;19(2):41–6.
DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46
Nikulin S.V., Alekseev B.Ya., Poloznikov A.A., Osipyants A.I.
The first experience of using prostate cancer organoids as a model for personalized selection of drugs. Onkourologiya = Cancer

Urology 2023;19(2):41–6. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46
21. Hafner M., Niepel M., Chung M., Sorger P.K. Growth rate inhibition metrics correct for confounders in measuring sensitivity to cancer drugs. Nat Methods 2016;13(6):521–7.
DOI: 10.1038/nmeth.3853

Вклад авторов

С.В. Никулин, Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
М.О. Силкина: проведение экспериментов, написание текста статьи;
А.В. Разумовская, М.П. Райгородская: проведение экспериментов.

Authors' contributions

S.V. Nikulin, B.Ya. Alekseev: developing the research design, article editing;
M.O. Silkina: experiments, article writing;
A.V. Razumovskaya, M.P. Raygorodskaya: experiments.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Никулин / S.V. Nikulin: <https://orcid.org/0000-0002-7900-5810>
М.О. Силкина / M.O. Silkina: <https://orcid.org/0009-0006-8738-8643>
А.В. Разумовская / A.V. Razumovskaya: <https://orcid.org/0009-0003-4206-5283>
М.П. Райгородская / M.P. Raygorodskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0527-7773>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

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

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00397).
Funding. The study was performed with the financial support from the Russian Science Foundation (Project No. 19-15-00397).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Спасительная лимфаденэктомия при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании рака предстательной железы: анализ литературы и собственный опыт

В.И. Широкопад, А.А. Измайллов, Д.Г. Лупашко

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

Контакты: Альберт Аделевич Измайллов albertizmailov96@gmail.com

Введение. Несмотря на усовершенствование техники хирургического лечения рака предстательной железы, биохимический рецидив после операции (повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) 0,2 нг/мл и более при 2 последовательных измерениях) развивается у 20–40 % пациентов в зависимости от стадии заболевания, агрессивности опухолевого процесса. Для диагностики источника биохимического рецидива пациентам выполняется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F- или ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). Оба трейсера показали сопоставимые результаты в исследованиях III фазы с положительными прогностическими значениями в диапазоне от 84 до 92 % при уровне ПСА ≥ 1 нг/мл. Опубликовано множество работ, демонстрирующих эффективность спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) в отдаленном периоде после локального лечения у строго отобранных пациентов. По результатам этих публикаций лекарственная терапия у пациентов с олигометастатическим прогрессированием может быть отсрочена на годы и потенциально привести к увеличению общей выживаемости.

Цель исследования – анализ литературы и собственного опыта проведения СЛАЭ при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании.

Материалы и методы. В клинике Московской городской онкологической больницы № 62 в рамках клинического протокола за период с 2012 по 2023 г. 32 пациентам при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании рака предстательной железы после радикальной простатэктомии была выполнена СЛАЭ: у 12,5 % (4 из 32) пациентов – открытым доступом, у 87,5 % (28 из 32) – лапароскопическим.

Результаты. Выделены 2 группы: 1-я ($n = 20$) – пациенты без андрогендепривационной терапии (АДТ) и/или дистанционной лучевой терапии после СЛАЭ; 2-я ($n = 12$) – пациенты, получившие немедленную АДТ и/или дистанционную лучевую терапию после СЛАЭ.

Для пациентов 1-й группы введен дополнительный критерий, позволяющий оценить эффективность СЛАЭ, – ПСА-ответ: полный, частичный ПСА-ответ и отсутствие ПСА-ответа. У пациентов с частичным ПСА-ответом ($n = 4$) дополнительно определена его глубина, которая варьировала от 16 до 83 %. Глубина ПСА-ответа не коррелировала с длительностью ответа.

Полный ПСА-ответ получен у 60 % ($n = 12$) пациентов. Длительность ответа колебалась от 3 до 133 мес без дополнительного лечения.

В 1-й группе при медиане периода наблюдения 6 мес выживаемость без прогрессирования составила 18 мес; во 2-й группе при медиане периода наблюдения 31 мес – 41,9 мес ($p = 0,84456$).

Заключение. Стандартом лечения пациентов метастатическим гормоночувствительным РПЖ является АДТ в комбинации с антиандрогенами 2-го поколения. Совершенствование и доступность ПЭТ/КТ с ПСМА позволили выделить группу пациентов с олигометастатическим лимфогенным прогрессированием, у которых СЛАЭ без АДТ позволяет в 60 % случаев добиться полного ПСА-ответа и отсрочить период до назначения АДТ, ассоциированной с рядом нежелательных явлений. СЛАЭ характеризуется низким числом послеоперационных осложнений, коротким периодом пребывания в стационаре.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная лимфаденэктомия, олигометастатический рак, метастаз-направленная терапия

Для цитирования: Широкопад В.И., Измайллов А.А., Лупашко Д.Г. Спасительная лимфаденэктомия при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании рака предстательной железы: анализ литературы и собственный опыт. Онкоурология 2024;20(1):52–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-52-59>

Salvage lymph node dissection in nodal oligorecurrent prostate cancer: literature review and our experience

V.I. Shirokorad, A.A. Izmailov, D.G. Lupashko

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

Contacts: Albert Adelevich Izmailov albertizmailov96@gmail.com

Background. Despite improved surgical techniques in treatment of prostate cancer, biochemical recurrence after surgery (increase in prostate-specific antigen level (PSA) by 0.2 mg/mL or higher in 2 consecutive measurements) develops in 20–40 % of patients depending on disease stage and tumor aggressiveness. To diagnose the source of biochemical recurrence, patients undergo positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with ^{18}F - or ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen (PSMA). Both tracers showed comparable results in phase III trials with positive prognostic values between 84 and 92 % at PSA level ≥ 1 ng/mL. A number of articles has been published demonstrating the effectiveness of salvage lymph node dissection (SLND) after local treatment of carefully selected patients in the long-term. According to the results of these publications, drug therapy in patients with oligometastatic progression can be delayed by years and potentially increase overall survival.

Aim. To analyze the literature and our own experience of SLND in treatment of nodal oligorecurrent prostate cancer.

Materials and methods. At the Clinic of the Moscow City Oncological Hospital No. 62 between 2012 and 2023 in the framework of the clinical protocol, 32 patients with nodal oligorecurrent prostate cancer underwent SLND after radical prostatectomy: 12.5 % (4 of 32) of patients through open access, 87.5 % (28 of 32) through laparoscopic access.

Results. Two groups were identified: 1st group ($n = 20$) of patients without androgen deprivation therapy (ADT) and/or external beam radiotherapy after SLND; 2nd group ($n = 12$) of patients receiving immediate ADT and/or external beam radiotherapy after SLND.

In the 1st group, an additional criterion of SLND effectiveness was introduced, namely, PSA response: complete, partial PSA response, or its absence. In patients with partial PSA response ($n = 4$), its depth was evaluated; it varied between 16 and 83 %. PSA response depth did not correlate with duration of response.

Complete PSA response was achieved in 60 % ($n = 12$) of patients. Duration of response varied between 3 and 133 months without additional treatment.

In the 1st group, median follow-up was 6 months and progression-free survival was 18 months; in the 2nd group, median follow-up was 31 months and median progression-free survival was 41.9 months ($p = 0.84456$).

Conclusion. The standard of treatment for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer is ADT in combination with 2nd generation antiandrogens. Improvement and availability of PET/CT with PSMA allowed to identify patients with nodal oligorecurrent prostate cancer in which SLND without ADT allows to achieve complete PSA response in 60 % of cases and delay ADT associated with a number of adverse events. SLND is characterized by low number of postoperative complications, short hospital stay.

Keywords: prostate cancer, salvage lymph node dissection, nodal oligorecurrence, metastasis-targeting therapy

For citation: Shirokorad V.I., Izmailov A.A., Lupashko D.G. Salvage lymph node dissection in nodal oligorecurrent prostate cancer: literature review and our experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):52–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-52-59>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 1 414 259 новых случаев РПЖ.

В России в 2021 г. впервые было выявлено 40 137 случаев РПЖ [1]. Основными методами лечения данного заболевания на стадии локализованного процесса являются радикальная простатэктомия (РПЭ) с расширенной тазовой лимфаденэктомией (рТЛАЭ) или без нее, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и активное наблюдение в зависимости от группы риска прогрессирования. Согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России, рТЛАЭ рекомендована

пациентам, у которых риск лимфогенного метастазирования превышает 5 %.

Несмотря на усовершенствование техники хирургического лечения РПЖ, биохимический рецидив после операции (повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) 0,2 нг/мл и более при 2 последовательных измерениях) развивается у 20–40 % пациентов в зависимости от стадии, агрессивности опухолевого процесса [2].

В настоящее время стандартом диагностики источника биохимического рецидива пациентам выполняется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F - или ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). Оба трейсера показали

составляемые результаты в исследованиях III фазы с положительными прогностическими значениями в диапазоне от 84 до 92 % при уровне ПСА ≥ 1 нг/мл [3, 4].

Спасительная лучевая терапия (СЛТ) на ложе предстательной железы широко используется для лечения пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ.

В 2008 г. В.Ж. Трок и соавт. в работе продемонстрировали отдаленные результаты лечения 635 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ. Было выделено 2 группы: 238 пациентов получили СЛТ и 397 пациентов оставлены под наблюдение. Медиана периода наблюдения после РПЭ составила 9 лет, после развития биохимического рецидива – 6 лет. СЛТ увеличивала опухолевоспецифическую выживаемость в 3 раза по сравнению с группой наблюдения (отношение рисков 0,32; $p < 0,001$). Однако СЛТ выполнялась при констатированном биохимическом рецидиве, а не верифицированном локорегионарном рецидиве [5].

В многоцентровом анализе, включившем 2460 пациентов из 10 центров, которым была выполнена СЛТ, 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 56 % в общей популяции. Низкий уровень ПСА ассоциировался с лучшими результатами 5-летней выживаемости без биохимического прогрессирования: 71, 63, 54, 43 и 37 % у пациентов со стартовым уровнем ПСА 0,01–0,2 нг/мл ($n = 441$), 0,21–0,50 нг/мл ($n = 822$), 0,51–1,0 нг/мл ($n = 533$), 1,01–2,0 нг/мл ($n = 341$) и $> 2,0$ нг/мл ($n = 323$) соответственно ($p < 0,001$) [6].

Однако частым источником рецидива у пациентов после СЛТ только на ложе предстательной железы являются лимфатические коллекторы (тазовые регионарные лимфатические узлы и нерегионарные лимфатические узлы).

В последнее время изучаются режимы СЛТ с включением лимфоколлекторов в зону облучения. Так, в исследовании RTOG 0534, включившем 1792 пациента с биохимическим рецидивом после РПЭ, сравнивались результаты СЛТ только на ложе предстательной железы и СЛТ на ложе железы и лимфоколлекторы. В группе с включением лимфоколлекторов в зону облучения 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 89,1 %, в группе с облучением только ложа предстательной железы – 82,7 % (отношение рисков 0,71; 95 % доверительный интервал 0,51–0,98; $p = 0,0063$) [7].

Однако опубликованы работы, подтверждающие ряд нежелательных явлений СЛТ: ухудшение континенции пациентов после РПЭ; постлучевые ректиты, циститы; ухудшение эффективности будущих линий лекарственной терапии за счет снижения кровотока в зоне облучения и др. [8, 9]. Более того, до 50 % пациентов получают СЛТ без верифицированного локорегионарного рецидива с неясной эффективностью и имея весь спектр побочных явлений.

Сегодня остается дискутабельной тактика лечения пациентов при олигометастатическом лимфогенном

прогрессировании. В соответствии с клиническими рекомендациями такие пациенты относятся к группе гормоночувствительного метастатического РПЖ и лечением 1-й линии для них является андрогендепривационная терапия (АДТ) в комбинации с антиандрогенами 2-го поколения. Однако такая терапия имеет широкий спектр побочных явлений – метаболический синдром, снижение плотности костной ткани, повышение риска развития сердечнососудистых патологий, гинекомастия, приливы, сексуальная дисфункция и др. [10]. Более того, при немедленной АДТ мы лишаем пациента возможности применения метастазнаправленной терапии.

При этом при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании мы допускаем еще одну опцию лечения, которая позволяет отсрочить лекарственную терапию (или вообще не прибегать к ней). Лечение может включать локальное воздействие на олигометастазы – хирургическое или стереотаксическое облучение.

На сегодняшний день опубликовано множество работ, демонстрирующих эффективность спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) у строго отобранных пациентов для увеличения периода жизни до назначения АДТ. Это особенно актуально у молодых пациентов.

В систематическом обзоре, включившем 26 исследований, в которых СЛАЭ была выполнена пациентам с лимфогенным прогрессированием, выявленным при ПЭТ/КТ с ПСМА, в 44,3 % случаев зарегистрирован полный ПСА-ответ (снижение уровня ПСА до нулевых значений) при медиане периода наблюдения 29,4 мес, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила от 23 до 64 %, 5-летняя общая выживаемость – 84 % [11].

В исследовании А. Sivaraman и соавт. у 7 (14,6 %) из 48 пациентов после СЛАЭ полный ПСА-ответ наблюдался на протяжении 3 лет и более без АДТ [12].

В отечественных публикациях К.М. Ньюшко и соавт. сообщают о 28,6 % частоте полных ПСА-ответов, снижении уровня ПСА на 50 % и более у 71,4 % больных [13].

В систематическом обзоре А. Brassetti и соавт., посвященном СЛАЭ при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании РПЖ, ПСА-ответ наблюдался у 10–79,5 % пациентов, а 50–80 % пациентов получили АДТ после СЛАЭ без определения ПСА-ответа. Частота послеоперационных осложнений была низкой, осложнения III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo зарегистрированы у 0–27 % пациентов, осложнений IV–V степеней тяжести не наблюдалось [14].

Таким образом, по результатам этих публикаций, лекарственная терапия у пациентов с олигометастатическим прогрессированием может быть отсрочена на годы и потенциально привести к увеличению общей выживаемости.

Цель исследования – анализ собственных результатов проведения СЛАЭ при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании.

Материалы и методы

В клинике Московской городской онкологической больницы № 62 в рамках клинического протокола за период с 2012 по 2023 г. 32 пациентам была выполнена СЛАЭ при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании РПЖ после РПЭ. Характеристика пациентов перед РПЭ представлена в табл. 1.

Всем пациентам первично была выполнена РПЭ с рТЛАЭ ($n = 27$) или без нее ($n = 5$). Олигомета-

статическое лимфогенное прогрессирование подтверждено с помощью инструментальных методов (магнитно-резонансной томографии, ПЭТ/КТ). До 2015 г. основным методом подтверждения была магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием, с 2015 г. – ПЭТ/КТ.

Характеристика пациентов перед СЛАЭ представлена в табл. 2.

Таблица 1. Характеристики пациентов перед радикальной простатэктомией ($n = 32$)

Table 1. Characteristics of the patients prior to radical prostatectomy ($n = 32$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	64 ± 6
Стартовый уровень простатического специфического антигена, нг/мл Baseline prostate-specific antigen level, ng/mL	14,9 ± 8,9
Степень дифференцировки (ISUP), n : Differentiation grade (ISUP), n :	
1	7
2	9
3	5
4	8
5	3
Риск по классификации D’Amico, n : D’Amico risk classification, n :	
низкий low	5
промежуточный intermediate	11
высокий high	16
Объем лимфаденэктомии, n : Lymph node dissection volume, n :	
расширенная тазовая лимфаденэктомия extended pelvic lymph node dissection	27
без лимфаденэктомии without lymph node dissection	5
Среднее количество удаленных (исследованных) лимфатических узлов Mean number of resected (examined) lymph nodes	14 ± 6
Положительный край (R1), n Positive margin (R1), n	5
Патоморфологическая стадия, n : Pathomorphological stage, n :	
pT2	10
pT3a	13
pT3b	9

Примечание. ISUP – Международное общество урологических патологов.

Note. ISUP – International Society of Urological Pathology.

Таблица 2. Характеристики пациентов перед спасительной лимфаденэктомией ($n = 32$)

Table 2. Characteristics of the patients prior to salvage lymph node dissection ($n = 32$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	64 ± 6 (50–81)
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean prostate-specific antigen level (range), ng/mL	1,77 ± 1,25 (0,24–7,6)
Среднее время до развития биохимического рецидива (диапазон), мес Mean time to biochemical recurrence (range), months	33 (3–172)
Метод подтверждения метастазов в лимфатических узлах, n : Method of lymph node metastasis confirmation, n :	
магнитно-резонансная томография/ компьютерная томография magnetic resonance imaging/computed tomography	8
позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией positron emission tomography/computed tomography	24
Количество пораженных лимфатических узлов, n : Number of affected lymph nodes, n :	
1	17
2	7
3	1
>3	7
Доступ спасительной лимфаденэктомии, n : Salvage lymph node dissection access, n :	
лапароскопический laparoscopic	28
открытый open	4
Среднее количество удаленных лимфатических узлов при спасительной лимфаденэктомии (диапазон) Mean number of resected lymph nodes during salvage lymph node dissection (range)	10 (1–31)
Количество пораженных лимфатических узлов, n : Number of affected lymph nodes, n :	
0	12
1	12
2	5
3	2
4	1

У 12,5 % (4 из 32) пациентов СЛАЭ была выполнена на открытом доступом, у 87,5 % (28 из 32) – лапароскопическим доступом.

Результаты

Были выделены 2 группы: 1-я ($n = 20$) – пациенты без АДТ и/или ДЛТ после СЛАЭ; 2-я ($n = 12$) – пациенты, получившие немедленную АДТ и/или ДЛТ после СЛАЭ (немедленная терапия была назначена по месту жительства).

Для пациентов 1-й группы нами введен дополнительный критерий, позволяющий оценить эффективность СЛАЭ – ПСА-ответ: полный, частичный ПСА-ответ с определением глубины ответа (процент снижения уровня ПСА) и отсутствие ПСА-ответа (увеличение или отсутствие изменения уровня ПСА после СЛАЭ) (рис. 1).

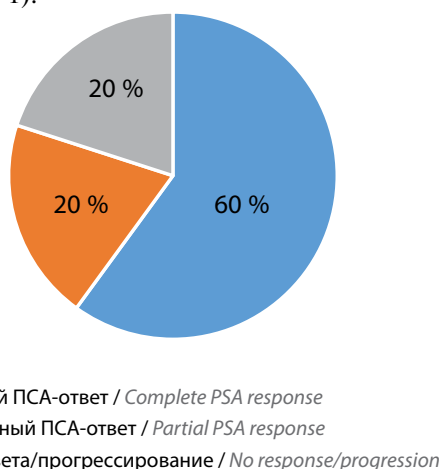


Рис. 1. Ответ по уровню простатического специфического антигена (ПСА)

Fig. 1. Prostate-specific antigen (PSA) response

У пациентов с частичным ПСА-ответом ($n = 4$) дополнительно была определена его глубина, которая варьировала от 16 до 83 %. Однако глубина ПСА-ответа не коррелировала с длительностью ответа.

Динамика уровня ПСА у пациентов с частичным ПСА-ответом представлена на рис. 2.

Через 6 мес после СЛАЭ 2 из 4 пациентов получили ДЛТ, остальные 2 пациента находятся под наблюдением по сегодняшний день.

Полный ПСА-ответ получен у 60 % ($n = 12$) пациентов. Длительность ответа колебалась от 3 до 133 мес без дополнительного лечения.

В 1-й группе при медиане периода наблюдения 6 мес выживаемость без прогрессирования составила 18 мес; во 2-й группе при медиане периода наблюдения 31 мес – 41,9 мес ($p = 0,84456$) (рис. 3).

Таким образом, СЛАЭ позволяет отсрочить назначение системной терапии на 1,5 года при медиане наблюдения 6 мес и потенциально увеличить общую выживаемость пациентов.

Обращает на себя внимание пациент Т. (pT3aN0M0R0), которому РПЭ с рТЛАЭ была выполнена в октябре 2018 г. Биохимический рецидив с увеличением уровня ПСА до 2,409 нг/мл развился через 18 мес после РПЭ с рТЛАЭ. Характеристика данного пациента представлена в табл. 3.

Пациенту Т. в связи с биохимическим рецидивом была проведена ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином, подтверждено олигометастатическое лимфогенное прогрессирование (правый запирательный лимфатический узел 12×11 мм, максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV_{max}) 3,4; левый общий подвздошный лимфатический узел 11×6 мм, SUV_{max} 2,3). СЛАЭ в объеме лапароскопической двусторонней тазовоподвздошной лимфаденэктомии была выполнена 28.05.2020.

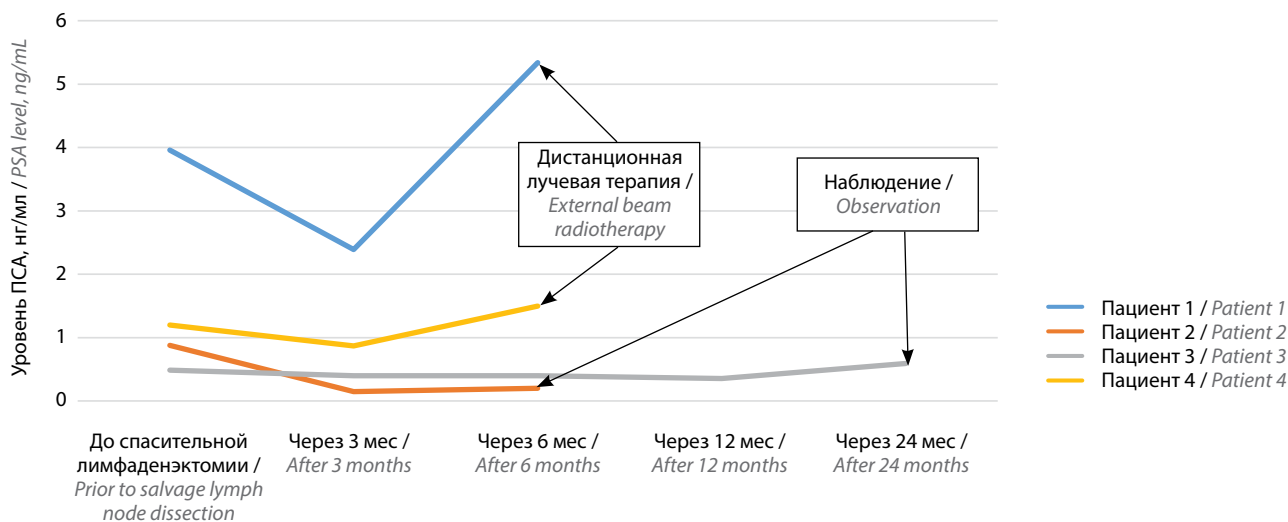


Рис. 2. Динамика простатического специфического антигена (ПСА) у пациентов с частичным ПСА-ответом

Fig. 2. Dynamics of prostate-specific antigen (PSA) in patients with partial PSA response

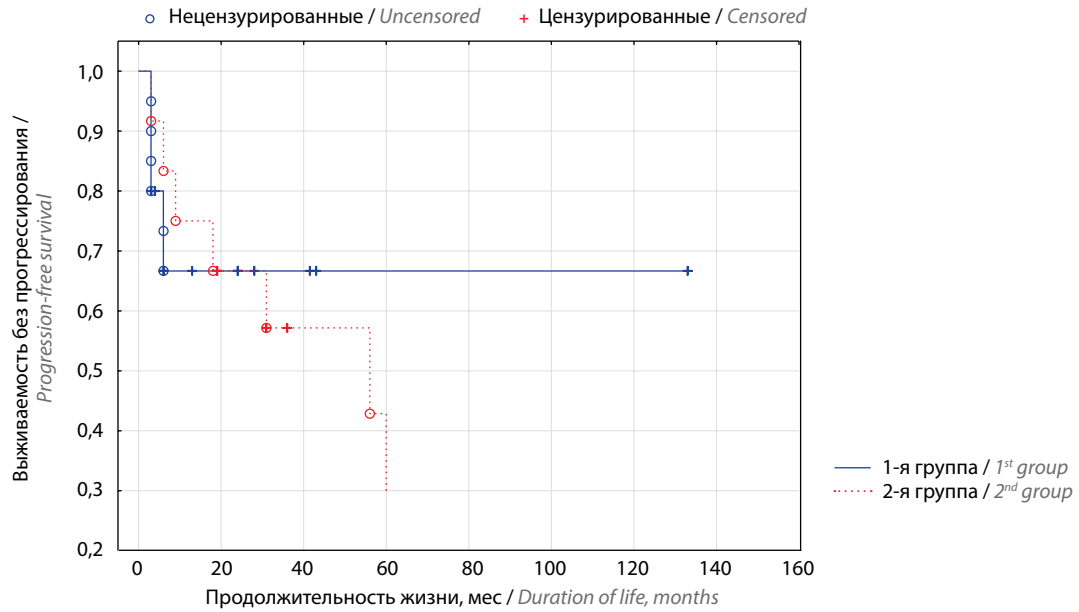


Рис. 3. Кривые выживаемости по методу Каплана–Майера
 Fig. 3. Kaplan–Meier survival curves

Таблица 3. Характеристика пациента Т.
 Table 3. Patient T. characteristics

Показатель Characteristic	Значение Value
Возраст, лет Age, years	66
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл Prostate-specific antigen level, ng/mL	11
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	3 + 4
Объем операции Operative volume	Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией Radical prostatectomy with extended pelvic lymph node dissection
Количество исследованных лимфатических узлов Number of examined lymph nodes	31
Патоморфологическая стадия Pathomorphological stage	pT3aN0
Уровень простатического специфического антигена через 3 мес после радикальной простатэктомии, нг/мл Prostate-specific antigen level 3 months after radical prostatectomy, ng/mL	0,2
Количество пораженных лимфатических узлов по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с простатическим специфическим мембранным антигеном Number of affected lymph nodes according to positron emission tomography/computed tomography with prostate-specific membrane antigen	2
Объем спасительной лимфаденэктомии Salvage lymph node dissection volume	Лапароскопическая двусторонняя тазовоподвздошная лимфаденэктомия Laparoscopic bilateral pelvic iliac lymph node dissection
Патоморфологическое заключение Pathomorphological conclusion	В 21 удаленном лимфатическом узле метастазов не выявлено No metastases in 21 dissected lymph nodes

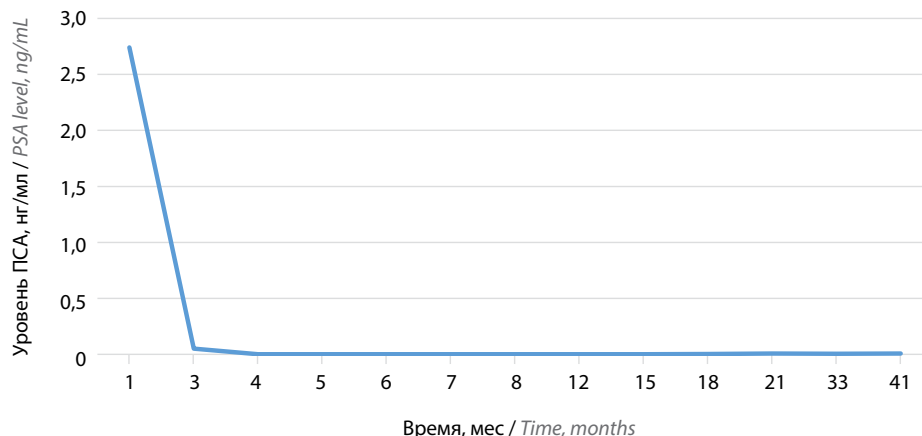


Рис. 4. Динамика уровня простатического специфического антигена (ПСА) после спасительной лимфаденэктомии
Fig. 4. Dynamics of prostate-specific antigen level (PSA) after salvage lymph node dissection

Пациенту рекомендован контроль уровня ПСА каждый месяц. Через 1 мес уровень ПСА составил 2,74 нг/мл. Пациент оставлен под наблюдение для контроля уровня ПСА в динамике. Снижение показателя до нулевых значений отмечено через 3–4 мес после СЛАЭ (рис. 4).

Через 3 мес после СЛАЭ у пациента зарегистрирован полный ПСА-ответ, который сохраняется по сегодняшний день (длительность ответа 41 мес) при отсутствии пораженных лимфатических узлов по данным планового патоморфологического исследования. Однако полный ПСА-ответ позволяет предположить, что при патоморфологическом исследовании метастазы могли быть пропущены.

На сегодняшний день в литературе имеются данные об использовании молекулярно-генетических методов для обнаружения микрометастазов РПЭ с помощью полимеразной цепной реакции. В 2023 г. опубликована работа по использованию RT-LAMP для диагностики метастазов РПЖ, которая демонстрирует большую диагностическую эффективность метода для выявления микрометастазов РПЭ в лимфатических узлах, которые могут быть пропущены при патоморфологическом исследовании [15].

Заключение

В настоящее время стандартном лечении пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ является АДТ в комбинации с антиандрогенами 2-го поколения. Совершенствование и доступность ПЭТ/КТ с ПСМА позволили выделить группу пациентов с олигометастатическим лимфогенным прогрессированием, у которых СЛАЭ без АДТ позволяет в 60 % случаев добиться полного ПСА-ответа и отсрочить период до назначения АДТ, ассоциированной с рядом нежелательных явлений. СЛАЭ характеризуется низким числом послеоперационных осложнений, коротким периодом пребывания в стационаре.

В нашей группе 3 пациента получили СЛАЭ после адьювантной немедленной или отсроченной ДЛТ,

назначенной в связи с наличием факторов риска (R1). Надо отметить, что предшествующая ДЛТ не является противопоказанием для выполнения СЛАЭ.

Отсутствие метастазов в удаленных лимфатических узлах после СЛАЭ не является показанием для немедленной АДТ, необходимо оценить ПСА-ответ в динамике. Оптимальный срок оценки ПСА-ответа после СЛАЭ составляет 3–4 мес. Необходимо разрабатывать и внедрять методы молекулярно-генетической оценки статуса удаленных лимфатических узлов, которые демонстрируют большую диагностическую эффективность для выявления микрометастазов РПЭ в лимфатических узлах.

Вопросы для обсуждения

- Мы призываем при выявлении олигометастатического лимфогенного прогрессирования не начинать лечение с АДТ, а рассмотреть вопрос о локальных методах воздействия (хирургический, стереотаксический).
- На наш взгляд, следует рассмотреть ПЭТ/КТ с ПСМА в качестве основного метода диагностики у больных с биохимическим рецидивом после радикального лечения для определения источника прогрессирования и выработки индивидуального подхода к терапии.
- При локальном лечении без АДТ мы имеем объективный фактор оценки эффективности лечения — ПСА.
- Эффективность лечения по ПСА-ответу должна оцениваться не ранее 3–4 мес после СЛАЭ.
- Отсутствие патоморфологического подтверждения метастазов в удаленных лимфатических узлах не является полноценным критерием эффективности СЛАЭ.
- На наш взгляд, подходы на основе молекулярно-генетических методов оценки статуса удаленных лимфатических узлов могут повысить информативность морфологической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*;112(6):1254–63. DOI: 10.1002/cncr.23293
3. Morris M.J., Rowe S.P., Gorin M.A. et al. Diagnostic performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3674–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
4. Fendler W.P., Calais J., Eiber M. et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):856–63. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0096
5. Trock B.J., Han M., Freedland S.J. et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760–9. DOI: 10.1001/jama.299.23.2760
6. Tendulkar R.D., Agrawal S., Gao T. et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3648–54. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9647
7. Pollack A., Karrison T., Balogh A. et al. Short term androgen deprivation therapy without or with pelvic lymph node treatment added to prostate bed only salvage radiotherapy: the NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(5):1605. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.052
8. Suardi N., Gallina A., Lista G. et al. Impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(3):546–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.027
9. Fossati N., Karnes R.J., Boorjian S.A. et al. Long-term impact of adjuvant *versus* early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: results from a multi-institutional series. *Eur Urol* 2017;71(6):886–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.028
10. Nguyen P.L., Alibhai S.M., Basaria S. et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015;67(5):825–36. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.010
11. Ploussard G., Gandaglia G., Borgmann H. et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;76(4):493–504. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.041
12. Sivaraman A., Benfante N., Touijer K. et al. Can pelvic node dissection at radical prostatectomy influence the nodal recurrence at salvage lymphadenectomy for prostate cancer? *Investig Clin Urol* 2018;59(2):83–90. DOI: 10.4111/icu.2018.59.2.83
13. Ньюшко К.М., Крашенинников А.А., Сергиенко С.А. и др. Результаты спасительной лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы после радикального лечения. Исследования и практика в медицине 2017;4(S1):87. Nyushko K.M., Krashenninikov A.A., Sergienko S.A. et al. Results of salvage lymphadenectomy in patients with prostate cancer after radical treatment. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine* 2017;4(S1):87. (In Russ.).
14. Brassetti A., Proietti F., Pansadoro V. Oligometastatic prostate cancer and salvage lymph node dissection: systematic review. *Minerva Chir* 2019;74(1):97–106. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07796-9
15. Измайлов А.А., Шкурников М.Ю., Алексеев Б.Я. Молекулярно-генетические методики выявления метастазов в лимфатических узлах у больных раком предстательной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2023;12(4):74–7. DOI: 10.17116/onkolog20231204174
Izmailov A.A., Shkurnikov M.Yu., Alekseev B.Ya. Molecular genetic methods in detecting lymph node metastases in patients with prostatic cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2023;12(4):74–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20231204174

Вклад авторов

В.И. Широкопад: участие в оперативном лечении, научное редактирование, разработка концепции исследования, формирование базы данных;
А.А. Измайлов: участие в оперативном лечении, ретроспективный анализ базы данных, написание текста статьи;
Д.Г. Лупашко: участие в оперативном лечении, ретроспективный анализ базы данных.

Authors' contributions

V.I. Shirokorad: participation in surgical treatment, scientific editing, study concept development, database development;
A.A. Izmailov: participation in surgical treatment, retrospective analysis of the database, article writing;
D.G. Lupashko: participation in surgical treatment, retrospective analysis of the database.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Широкопад / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы».

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 Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2023. **Принята к публикации:** 30.03.2024.

Article submitted: 12.12.2023. **Accepted for publication:** 30.03.2024.

Отдаленные результаты гипофракционной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования

П.В. Булычкин¹, Д.А. Екатеринушкин², С.И. Ткачев¹, А.В. Хачатурян¹, Г.Б. Наянов², Д.Д. Ладько¹, Т.Д. Селезнева³

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

²ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 410053 Саратов, мкр. Смирновское ущелье, 1В;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контакты: Петр Владиславович Булычкин petrbulychkin@gmail.com

Введение. Режим гипофракционирования дозы является стандартным подходом к проведению радикального курса лучевой терапии больных с локализованным раком предстательной железы низкого и промежуточного риска прогрессирования. Не отработана клиническая практика данного подхода к лечению больных групп высокого и очень высоко риска прогрессирования.

Цель исследования – повышение эффективности гормонолучевого лечения больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования с применением оригинальной методики лучевой терапии.

Материалы и методы. В 2012 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была разработана гипофракционная методика лучевой терапии по принципу «симультантного» интегрированного буста, которая проводилась с лучевым воздействием на предстательную железу, семенные пузырьки и регионарные лимфатические узлы. В одноцентровое проспективное когортное исследование II фазы были включены 40 больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования, которым проводилась сочетанная гормонолучевая терапия в период с 2012 по 2018 г. Медиана периода наблюдения составила 96 (61–124) мес.

Результаты. Ни у одного больного не зафиксированы выраженные лучевые реакции со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы III–IV степеней (по шкале RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака)). Показатели 5-летнего биохимического и локального контроля составили 80 и 100 % соответственно.

Заключение. Разработанная методика лучевой терапии является безопасной с достижением 5-летнего биохимического контроля, сопоставимого с данными литературы. Для определения истинной клинической значимости требуется инициация рандомизированного исследования III фазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, гипофракционирование, гормональная терапия, «симультантный» интегрированный буст

Для цитирования: Булычкин П.В., Екатеринушкин Д.А., Ткачев С.И. и др. Отдаленные результаты гипофракционной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Онкоурология 2024;20(1): 60–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-60-66>

Long-term outcomes of hypofractionated radiation therapy in patients with high risk prostate cancer

P.V. Bulychkin¹, D.A. Ekaterinushkin², S.I. Tkachev¹, A.V. Khachatryan¹, G.B. Nayanov², D.D. Ladyko¹, T.D. Selezneva³

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

²Regional Clinical Oncological Dispensary; 1B Smirnovskoe Ushchelie Microdistrict, Saratov 410053, Russia;

³Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov 410012, Russia

Contacts: Petr Vladislavovich Bulychkin petrbulychkin@gmail.com

Background. Hypofractionated radiation therapy is a standard radical approach for treatment of patients with localized prostate cancer of low and intermediate risk. Clinical practice of applying this approach in patients with high and very high risk of progression has not been established.

Aim: improving the effectiveness of hormonal/radiation therapy in patients with high and very high risk prostate cancer using an original radiotherapy technique.

Materials and methods. In 2012, a new technique of hypofractionated radiation therapy based on simultaneous integrated boost aimed at the prostate, seminal vesicles, and regional lymph nodes was developed at the Radiotherapy Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The phase II single-center prospective cohort trial included 40 patients with high and very high risk prostate cancer who received combination hormonal/radiation therapy between 2012 and 2018. Median follow-up was 96 (61–124) months.

Results. None of the patients had grade III–IV adverse events (according to the RTOG/EORTC scale) in the distal parts of the gastrointestinal tract and urogenital system. Five-year biochemical and local controls were 80 % and 100 %, respectively.

Conclusion. The results of this study show that the developed hypofractionated radiation therapy technique is safe with 5-year biochemical control outcomes matching reported in the literature. However, to determine true clinical significance of the technique, initiation of a randomized phase III trial is required.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, hypofractionation, hormone therapy, simultaneous integrated boost

For citation: Bulychkin P.V., Ekaterinushkin D.A., Tkachev S.I. et al. Long-term outcomes of hypofractionated radiation therapy in patients with high risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):60–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-60-66>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является социально значимой проблемой не только в отечественной, но и в международной клинической практике с тенденцией к постоянному росту заболеваемости. Так, в 2021 г. в России заболеваемость РПЖ составила 59,24 случая на 100 тыс. мужского населения, что значительно выше по сравнению с данными 2011 г. — 43,19 случая на 100 тыс. мужского населения [1]. Необходимо отметить, что у 1/4 больных при диагностировании опухолевый процесс имеет местно-распространенный характер [2].

В настоящее время одним из основных радикальных методов лечения больных РПЖ является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с применением современных технологий (3DGRT (лучевая терапия с трехмерным планированием), IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности), VMAT (объемно-модулированное облучение), IGRT (лучевая терапия с визуальным контролем)) и соблюдением принципов гарантии качества. Режимы гипофракционирования дозы заняли неотъемлемое место в стандартном подходе к лечению данной категории больных групп низкого и умеренного риска прогрессирования.

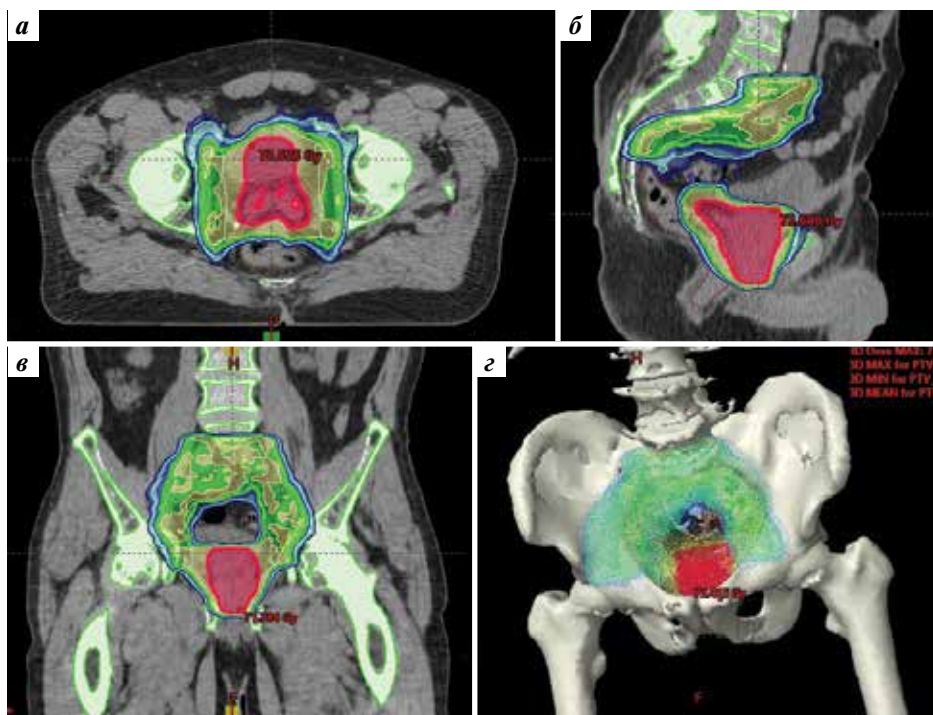
Однако на сегодняшний день не отработана практика гипофракционирования в лечении больных группы высокого риска прогрессирования, в котором, согласно онкологическим принципам радикального лечения, помимо эскалирования суммарной дозы (СД) на опухоль предстательной железы до 74–81 иГр требуются расширение границ облучения и проведение дополнительного профилактического лучевого воздействия на регионарные лимфатические узлы, что

представляет собой непростую в практическом плане задачу с точки зрения соблюдения принципов гарантии качества. Стандартным подходом при таком широком облучении в настоящее время является ДЛТ с последовательной редукцией объемов облучения, при которой на первом этапе проводится лучевое воздействие на лимфоколлекторы таза, предстательную железу и семенные пузырьки, а на втором этапе — только на предстательную железу и семенные пузырьки. Недостатком данного способа является большая продолжительность лечения, которая может занимать 37–40 сеансов.

Цель исследования — повышение эффективности гормонолучевого лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования с применением оригинальной методики лучевой терапии.

Материалы и методы

В 2012 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была разработана гипофракционная методика ДЛТ по принципу «симультантного» интегрированного буста (simultaneous integrated boost, SIB), которая проводилась с лучевым воздействием на предстательную железу, семенные пузырьки и регионарные лимфатические узлы (общие, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные). Лечебная туморицидная СД при данном подходе подводилась за 26–28 фракций и составляла: на область предстательной железы до 78–80 иГр при разовой дозе (РД) 2,5–2,6 Гр; на область регионарных лимфатических узлов до 44–46 иГр при РД 1,8–1,9 Гр. Всем больным лечение проводили с использованием современных технологий лучевой терапии — IMRT, VMAT, IGRT.



Дозное распределение лечебного плана в аксиальной (а), сагиттальной (б) и фронтальной (в) плоскостях; трехмерная реконструкция лечебного плана (г). Зеленым цветом представлена зона 95 % покрытия дозы на регионарные лимфатические узлы (разовая доза 1,8 Гр, суммарная доза 50,4 Гр); красным цветом — зона 95 % покрытия дозы на предстательную железу и семенные пузырьки (разовая доза 2,5 Гр, суммарная доза 70 Гр)
Dose distribution of the treatment plan in the axial (a), sagittal (b), and frontal (в) planes; 3D reconstruction of the treatment plan (г). The area of 95 % dose coverage of the regional lymph nodes is shown in green (single dose 1.8 Gy, total dose 50.4 Gy); the area of 95 % dose coverage of the prostate and seminal vesicles is shown in red (single dose 2.5 Gy, total dose 70 Gy)

Графическое изображение дозного распределения при лечении по методике SIB продемонстрировано на рисунке.

На рисунке представлен лечебный дозиметрический план с профилактическим воздействием на регионарные лимфатические узлы таза РД 1,8 Гр до СД 50,4 Гр (48 иГр) и с максимальной дозой на предстательную железу с семенными пузырьками РД 2,5 Гр до СД 70 Гр (80 иГр). Данный режим гипофракционирования позволил сократить продолжительность курса ДЛТ больных РПЖ высокого риска прогрессирования на 2,5 нед (с 40 до 28 сеансов) по сравнению с классическим вариантом фракционирования дозы.

В наше одноцентровое когортное исследование II фазы были включены 40 пациентов с впервые установленной гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования со следующими клинико-морфологическими параметрами: стадия сT2–T4, уровень простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 7–10. Пациенты получали комбинированную гормонолучевую терапию в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2012 по 2018 г.

Перед началом лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование для определения степени местного распространения опухолевого процесса и исключения признаков отдаленного метастазирования: магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением органов малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, остеосцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, а части больным ($n = 7$), согласно клиническому решению, выполнялась позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F - или ^{18}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном. Основными показаниями к применению гибридной методики инструментальной диагностики являлись комбинация таких факторов, как местно-распространенный характер опухолевого процесса (сT3a–сT3b) и низкая степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8).

Всем пациентам проводилась сочетанная гормонолучевая терапия, согласно современным принципам национальных клинических рекомендаций: 4–6 мес

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования
Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients with high and very high risk prostate cancer

Показатель Characteristic	Значение Value
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
Т3а	17 (42,5)
Т3б	23 (57,5)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
6 (3 + 3)	17 (42,5)
7 (3 + 4)	12 (30)
7 (4 + 3)	4 (10)
8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	3 (7,5)
9, 10 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5)	4 (10)
Медиана уровня общего простатического специфического антигена, нг/мл Median total prostate-specific antigen level, ng/mL	33,8 (6,7–94,3)

в неoadьювантном режиме, одновременно и в течение 24 мес после окончания лучевого лечения. Гормонотерапия выполнялась с применением агонистов и антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона.

У всех пациентов применялась оригинальная гипофракционная методика лучевой терапии по принципу интегрированного буста. Первичной конечной точкой являлся показатель 5-летнего биохимического контроля над заболеванием, вторичными конечными точками – токсичность (острые и поздние лучевые осложнения), 5-летняя безрецидивная выживаемость, 5-летний локальный контроль над болезнью.

Медиана периода наблюдения составила 96 (61–124) мес.

Результаты

Средний возраст больных составил $69,4 \pm 5,5$ года. Клиническая и патоморфологическая характеристика опухолевого процесса представлена в табл. 1.

Отметим, что в исследование были включены больные без наличия клинических данных о патологической регионарной лимфаденопатии (сN0).

Согласно клиническому протоколу исследования у всех больных лечение начиналось с гормонотерапии (аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона) в неoadьювантном режиме продолжительностью 7 (5–14) мес с положительным биохимическим эффектом в виде достоверного снижения уровня общего ПСА до 0,75 (0,008–2,7) нг/мл. В ряде случаев продолжительность неoadьювантной терапии определялась специалистами онкологических учреждений по месту жительства больных. Далее проводилась сочетанная с лучевой терапией адьювантная гормонотерапия в течение 24 (16–32) мес.

Всем больным гормонотерапия проведена без перерыва по намеченным ранее дозиметрическим лечебным планам. Данные о развитии острых и поздних лучевых реакций со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы (МПС) представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

По окончании курса гормонотерапии практически у всех больных (97,5 %) отмечены острые лучевые реакции со стороны нижних отделов ЖКТ

Таблица 2. Острые и поздние лучевые реакции со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, n (%)

Table 2. Acute and late radiation side effects in the lower parts of the gastrointestinal tract, n (%)

Степень Grade	После ЛТ After RT	Через 1 мес после ЛТ 1 month after RT	Через 3 мес после ЛТ 3 months after RT
0	1 (2,5)	27 (67,5)	34 (85)
I	32 (80,0)	12 (30,0)	6 (15)
II	7 (17,5)	1 (2,5)	–

Примечание. Здесь и в табл. 3: ЛТ – лучевая терапия.

Note. Here and in table 3: RT – radiation therapy.

Таблица 3. Острые и поздние лучевые реакции со стороны мочеполовой системы, n (%)

Table 3. Acute and late radiation side effects in the urogenital tract, n (%)

Степень Grade	После ЛТ After RT	Через 1 мес после ЛТ 1 month after RT	Через 3 мес после ЛТ 3 months after RT
0	–	29 (72,5)	36 (90)
I	30 (75)	11 (27,5)	4 (10)
II	10 (25)	–	–

I–II степеней по шкале RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака). В последующем наблюдалось улучшение состояния больных. Так, уже через 1 мес острые лучевые реакции зарегистрированы лишь у 2/3 больных (67,5 %), I степени выраженности – у 30 %. Через 3 мес после окончания гипофракционного курса гормонотерапии у 6 (15 %) больных зафиксированы явления хронического лучевого ректита I степени.

У всех 40 (100 %) больных отмечены лучевые реакции разных степеней со стороны мочеполовой системы. В последующем также наблюдалось улучшение состояния больных. Уже через 1 мес острые лучевые реакции отмечались лишь у 1/3 больных (27,5 %). Через 3 мес после окончания гормонотерапии у 4 (10 %) больных зафиксированы поздние лучевые реакции I степени.

Необходимо отметить, что ни у одного больного не зафиксированы выраженные лучевые реакции со стороны ЖКТ и МПС III–IV степеней по шкале RTOG/EORTC, которые ассоциированы со значимым снижением качества жизни. К сожалению, реакции I степени со стороны органов ЖКТ и МПС, наблюдаемые через 3 мес, трансформировались в хроническое состояние с периодическими эпизодами обострения, что отмечают больные по настоящее время.

Показатели онкологической эффективности гормонотерапии больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования с использованием оригинальной гипофракционной методики представлены в табл. 4.

Ни у одного больного не зафиксировано локорегионарного рецидива заболевания после проведенного радикального лечения. Однако у 8 (20 %) больных при оценке 5-летних онкологических показателей отмечено биохимическое прогрессирование заболевания, которое было ассоциировано с дальнейшим метастатическим поражением костей, по поводу чего продолжается специфическое лечение.

Обсуждение

Прогноз течения болезни и выбор тактики лечения больных РПЖ зависят от факторов, которые определяют группу риска заболевания: клиническая стадия, степень дифференцировки опухоли (по шкале Глисона), уровень ПСА. Наиболее часто используется классификация, предложенная NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть по борьбе с раком) [3].

Одним из факторов прогноза эффективности гормонотерапии больных РПЖ является эскалация СД на опухоль предстательной железы, что было доказано в 2 рандомизированных исследованиях. Так,

Таблица 4. Онкологические результаты гормонотерапии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования

Table 4. Oncological outcomes of hormonal/radiation therapy in patients with high and very high risk prostate cancer

Показатель Characteristic	Через 3 года After 3 years		Через 5 лет After 5 years	
	n	%	n	%
Локорегионарный контроль Locoregional control	40	100	40	100
Биохимический контроль над заболеванием Biochemical control	36	90	32	80
Безметастатическая выживаемость Metastasis-free survival	36	90	32	80

D.P. Dearnaley и соавт. продемонстрировали, что увеличение СД на предстательную железу с 64 до 74 Гр достоверно увеличивает показатели 10-летнего биохимического контроля над заболеванием с 43 до 55 % ($p = 0,0003$) [4]. S.T. Peeters и соавт. также отметили, что эскалация терапевтической дозы с 68 до 78 Гр ассоциирована с лучшими показателями 5-летней безрецидивной выживаемости – 53 и 66 % соответственно ($p = 0,02$) [5]. В обоих исследованиях дизайн подразумевал лучевое воздействие только на опухоль предстательной железы.

Вторым важным фактором эффективности ДЛТ больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования является расширение границ полей облучения и проведение дополнительного профилактического облучения регионарных лимфатических узлов таза, что достоверно ассоциировано с улучшением онкологических результатов. V. Murthy и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировали, что облучение регионарных лимфатических узлов таза достоверно улучшает показатели 5-летнего биохимического контроля над заболеванием, безрецидивной и безметастатической выживаемости, которые составили 95, 89,5 и 95,9 % соответственно [6].

В 2024 г. были опубликованы отдаленные результаты рандомизированного исследования III фазы GETUG-AFU 18, в котором также изучалась эскалация терапевтической дозы до 80 Гр на предстательную железу при проведении ДЛТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования. С точки зрения радиационной онкоурологии 10-летние онкологические результаты были весьма впечатляющими. Так, повышение лечебной дозы на опухоль предстательной железы с 70 до 80 Гр позволило увеличить на 11,4; 5,6 и 11,1 %

показатели безрецидивной, опухолеспецифической, общей выживаемости, которые составили 83,6; 95,6 и 77 % соответственно. Всем больным в данном исследовании проводилось профилактическое облучение лимфатических узлов таза в режиме классического фракционирования [7].

Таким образом, нам представляется, что возникла концепция для улучшения результатов гормонотерапевтического лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска путем внедрения в клиническую практику отечественной радиотерапии режима гиподифракционирования с эскалацией дозы на область предстательной железы до СД 80 Гр с одновременным профилактическим облучением лимфатических узлов таза по принципу SIB, подразумевающего лечение нескольких различных объемов с разными РД за фиксированное количество фракций. Данный подход позволит существенно уменьшить продолжительность радикального курса ДЛТ больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования, что создаст предпосылки для лечения большего числа больных и снизит нагрузку на отделения радиотерапии.

Заключение

Результаты настоящего одноцентрового когортного исследования II фазы показывают, что разработанная оригинальная гиподифракционная методика лучевой терапии с эскалацией СД у больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования является безопасной с достижением 5-летнего биохимического контроля, сопоставимого с данными литературы. Однако для определения истинной клинической значимости требуется инициация рандомизированного исследования III фазы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Крашенинников А.А., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. и др. Лечение больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(6):460–5. DOI: 10.17116/onkolog20198061460 Krashennnikov A.A., Alekseev B.Ya, Nyushko K.M. et al. Treatment of patients with prostate cancer at high risk of its progression. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(6):460–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20198061460
3. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.
4. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I. et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):464–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70040-3
5. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530
6. Murthy V., Maitre P., Kannan S. et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1234–42. DOI: 10.1200/JCO.20.03282
7. Hennequin C., Sargos P., Roca L. et al. Long-term results of dose escalation (80 vs 70 Gy) combined with long-term androgen deprivation in high-risk prostate cancers: GETUG-AFU 18 randomized trial. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.LBA259

Вклад авторов

П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.А. Екатеринушкин, А.В. Хачатурян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Г.Б. Наянов, Т.Д. Селезнева: анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.Д. Ладыко: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

D.A. Ekaterinushkin, A.V. Khachaturyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

S.I. Tkachev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;

G.B. Nayanov, T.D. Selezneva: analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

D.D. Ladyko: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Булычкин / P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

Д.А. Екатеринушкин / D.A. Ekaterinushkin: <https://orcid.org/0000-0002-2337-9303>

С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

А.В. Хачатурян / A.V. Khachaturyan: <https://orcid.org/0000-0003-3774-2879>

Г.Б. Наянов / G.B. Nayanov: <https://orcid.org/0009-0005-5714-2637>

Т.Д. Селезнева / T.D. Selezneva: <https://orcid.org/0000-0001-8652-8700>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

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. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения

Р.В. Новиков^{1,2}, Т.В. Живулина³, В.В. Сысоева³, В.В. Протошак², В.К. Карандашов², С.М. Гозалишвили², С.Н. Новиков¹

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

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

³ООО «Терлазура»; Россия, 350020 Краснодар, ул. Коммунаров, 225/1

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

Российский опыт клинического применения спейсеров в целях оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы невелик и ограничивается отдельными исследованиями. Промежностная имплантация биодеградируемого спейсера – инвазивная процедура, которая требует привлечения специалиста, обладающего соответствующими мануальными навыками. Поэтому ознакомление урологов, онкоурологов и интервенционных радиологов с ее методологическими аспектами имеет важное практическое значение.

В статье описана методика использования в качестве биодеградируемого спейсера нового отечественного изделия медицинского назначения – имплантируемого геля на основе стабилизированной (сшитой) гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (EsteFILL intim), позволяющего снижать лучевую нагрузку на переднюю стенку прямой кишки и оказывать другие положительные эффекты (повышение точности подведения дозы, уменьшение рисков развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции) при различных вариантах лучевого лечения рака предстательной железы. Процедура была разработана и апробирована специалистами отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Дизайн исследования, подразумевающий промежуточное парапростатическое введение биополимера, 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).

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

Для цитирования: 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: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>

Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin

R.V. Novikov^{1,2}, T.V. Zhivolina³, V.V. Sysoeva³, V.V. Protoshchak², V.K. Karandashov², S.M. Gozalishvili², 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;

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

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

Over the past few years, the use of spacers to optimize radiation treatment of prostate cancer has become increasingly popular in radiotherapy practice. In Russia, the experience of clinical application of this technology is small and limited

to few trials at federal centers. The technique of perineal implantation of a biodegradable spacer is invasive and requires the participation of specialists with appropriate manual skills. Therefore, informing urologists, urologic oncologists, and interventional radiologists on the methodological aspects of this procedure has significant practical importance.

The purpose of this work is to describe the methodology of using a new Russian medical device as a biodegradable spacer – a monophasic implantable gel (hydrogel) based on stabilized (cross-linked) hyaluronic acid of non-animal origin (EsteFILL intim), which makes it possible to reduce radiation exposure to the anterior wall of the rectum and has other positive effects (increased accuracy of radiation delivery, reduced risks of radiation-induced erectile dysfunction) in different radiotherapy methods of prostate cancer treatment. The described procedure was developed and approved at the Department of Radiotherapy of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. The design of the study implying implantation of the stabilized non-animal hyaluronic acid (EsteFILL intim) was approved by the local ethics committee (protocol No. 16 dated 21.09.2023) and approved as a promising research work at the meetings of the Problem Commission (protocol No. 125 dated 25.09.2023) and the Academic Council of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (protocol No. 8 dated 26.09.2023).

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

For citation: 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: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>

Введение

За последние несколько лет в зарубежной радиотерапевтической практике использование спейсеров в целях оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) приобретает все большую популярность. Российский опыт клинического применения этой технологии невелик и ограничивается отдельными исследованиями [1, 2].

Применение спейсеров и современного оборудования для лучевого лечения РПЖ практически полностью нивелирует проблему клинически значимых постлучевых осложнений со стороны прямой кишки [3]. Кроме этого, опубликованы результаты исследований, указывающие на благоприятное влияние биодеградируемого спейсера (БДС) на половую функцию в постлучевом периоде, в основе которого лежит временное изменение взаимной топографии облучаемой предстательной железы и критических эректильных структур [4].

В мировой практике задача снижения радиационной нагрузки на окружающие предстательную железу нормальные ткани решается за счет имплантации 3 зарегистрированных в США, Австралии, Израиле и странах Европы БДС: SpaceOAR (полиэтиленгликоль (ПЭГ)), Barrigel (стабилизированная гиалуроновая кислота (СГК)) и биодеградируемые баллоны BioProtect (L-лактид-ко-эпсилонкапролактон) [3]. Наибольшее распространение получили «жидкие» БДС, в первую очередь SpaceOAR, который рассматривается в качестве своеобразного «золотого стандарта» в этой категории медицинских изделий. Разрешенный к использованию в Евросоюзе и США в конце 2020 г. Barrigel продемонстрировал высокую эффективность, а по показателю «осложнения, ассоциированные с процедурой имплантации» даже превзошел результаты, полученные с SpaceOAR [5, 6].

На территории России указанные БДС не используются. Кроме этого, они имеют высокую стоимость (1000–2500 долларов США), что ограничивает их широкое применение даже в случае получения соответствующего разрешения.

Практический опыт имплантации различных типов БДС и опубликованные результаты зарубежных исследований позволяют предположить, что исследуемый биополимер российского производства, зарегистрированный и применяемый в гинекологии и урологии как гиалуроновый филлер для интимной пластики, может с успехом использоваться в качестве спейсера.

Показания к имплантации спейсера

Консенсусом специалистов в 2016 г. определено, что использование БДС у больных РПЖ целесообразно при подведении суммарной очаговой дозы, равной или превышающей 76 Гр [7]. Под этот критерий попадает подавляющее большинство клинических сценариев лучевого лечения РПЖ (конформная дистанционная лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования и умеренного гипофракционирования, стереотаксическая лучевая терапия, высоко- и низкоэнергетическая брахитерапия, протонная лучевая терапия). Опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществах промежуточного введения БДС при всех современных технологиях облучения простаты [8].

Фактически полное отсутствие ультразвуковых (УЗ) артефактов от имплантированного БДС на основе СГК дает возможность выполнять брахитерапию источниками различной мощности как в монорежиме, так и в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией. Использование БДС может показаться чрезмерным при монотерапевтических режимах, так как резкий градиент снижения дозы, присущий

внутриклеточному облучению, обуславливает незначительную раннюю и позднюю лучевую токсичность со стороны прямой кишки независимо от используемого радионуклидного источника. Однако дополнительная редукция лучевой нагрузки при брахитерапии РПЖ может существенно снизить риски развития отдаленных вторично индуцированных опухолей прямой кишки. В большей степени это актуально при проведении дистанционной лучевой терапии.

Пациенты с местным прогрессированием РПЖ после различных вариантов первичного облучения — особая категория, в стратегии оказания помощи таким больным наблюдаются кардинальные изменения. До недавнего времени стандартом спасительного лечения этих пациентов была радикальная простатэктомия, являющаяся вынужденной мерой с часто неудовлетворительными функциональными результатами. Накопленный опыт повторного облучения РПЖ, показавший достаточную эффективность и приемлемые профили постлучевой токсичности, позволил предлагать большему числу этих больных в качестве методов выбора спасительную брахитерапию или стереотаксическую лучевую терапию [9, 10]. Подобное облучение представляет определенные сложности, так как требует учета ряда факторов, среди которых наиболее важной является величина ранее подведенной дозы на область прямой кишки. Ионизирующее воздействие оказывает долгосрочное влияние на нормальные ткани, снижая исходный порог толерантности к повторной радиационной нагрузке. Таким образом, имплантация спейсера значительно расширяет терапевтические возможности независимо от очередности лучевой терапии (первичная или спасительная).

Описан опыт применения БДС для оптимизации спасительной лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы [11, 12]. Такой подход осуществим, однако его реализация сопряжена с повышенными рисками травматизации прямой кишки из-за рубцовых изменений в зоне введения спейсера, особенно при использовании для имплантации классической острой иглы-интродьюсера. Также вызывают интерес опубликованные недавно результаты исследования возможности использования для предотвращения термального повреждения прилежащего участка кишечной стенки при проведении «классических» фокальных методов лечения РПЖ [13].

Противопоказания к имплантации спейсера

Противопоказания к имплантации отечественного спейсера схожи с таковыми при использовании других БДС и носят абсолютный и относительный характер [14].

Абсолютные противопоказания (риски и осложнения превышают возможные преимущества):

- клинически значимые коагулопатии (прием антикоагулянтов);
- аллергические реакции на компоненты спейсера в анамнезе;
- невозможность укладки пациента в литотомическую позицию;
- активный воспалительный процесс кожи промежности в зоне выполнения инъекции;
- активный инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны);
- наличие фистулы, кровотечения в зоне введения спейсера;
- признаки вовлечения стенки прямой кишки при местно-распространенном РПЖ.

Относительные противопоказания:

- хронический инфекционный процесс в области малого таза (простатит, воспалительные заболевания аноректальной зоны, язвенный колит, болезнь Крона), повышающий риск формирования язвенного дефекта прямой кишки;
- предшествующее воздействие на предстательную железу, повышающее риски «подпаивания» стенки прямой кишки (фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU), криотерапия и др.).

Характеристики спейсера

Исследуемый филлер на основе гиалуроновой кислоты — инновационный продукт, обладающий характеристиками, которые позволяют рассматривать его в качестве полноценного аналога зарубежного спейсера Bactigel. В основе высокой эффективности и безопасности российского изделия лежит методика получения СГК неживотного происхождения с помощью микробной ферментации, схожая с запатентованной за рубежом технологией NASHA (non-animal stabilized hyaluronic acid). Для производства изделия используется гиалуронат натрия с молекулярной массой от 1,5 до 3,0 МДа.

Биополимер представляет собой стерильный прозрачный апирогенный биосовместимый биодеградируемый гиалуроновый гель, имеющий вязкоэластичную консистенцию. Гиалуроновая кислота — естественный полисахарид, высокомолекулярный гликозаминогликан, присутствующий в организме животных. Является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. С течением времени введенная в ткани СГК распадается под воздействием ферментов, оставляя неизменной исходную анатомию.

В настоящее время применение исследуемого медицинского изделия одобрено для введения в урогенитальную область, включая подслизистую имплантацию (решение на использование медицинского изделия для инъекционного введения № РЗН 2019/8924). Основные характеристики биополимера представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные характеристики используемого биополимера

Table 1. Main characteristics of the biopolymer

Показатель Characteristic	Значение Value
Состав: Composition: натрия гиалуронат sodium hyaluronate натрия гидроксид sodium hydroxide BDDE остаточное содержание BDDE residual BDDE content	24 мг/мл (2,4 %) 24 mg/mL (2.4 %) 1,85 мг/мл 1.85 mg/mL 4,2 мг/мл 4.2 mg/mL <0,0002 %
G' (модуль вязкости) G' (viscous modulus)	440,4 Па 440.4 Pa
G'' (модуль упругости) G'' (elastic modulus)	43,3 Па 43.3 Pa
pH	7,2
Средняя продолжительность биодеградации Mean biodegradation time	7–12 мес (максимальная до 18 мес) 7–12 months (maximal up to 18 months)
Степень ретикуляции гиалуроната натрия Sodium hyaluronate reticulation grade	Очень высокая Very high
Степень стабилизации Stabilization grade	++
Эндотоксины Endotoxins	<0,5 ЕЭ/мг <0.5 UE/mg
Показатель когезивности Cohesion grade	Высокий Very high

Примечание. BDDE – бутандиолдиглицидиловый эфир, применяемый для стабилизации (сшивания) гиалуроновой кислоты.
Note. BDDE – butanediol glycidyl ether used for stabilization (linking) of hyaluronic acid.

Возможность имплантации биополимера любого состава (ПЭГ, SGK, коллаген и др.) в качестве спейсера определяется следующими основными параметрами: биоинертность, стабильность и биодеградируемость. БДС на основе SGK имеют оптимальные показатели по перечисленным параметрам, сопоставимым с ПЭГ, имеющим наибольший мировой опыт клинического применения.

Гиалуроновая кислота относится к классу гидрогелей, т. е. обладает гидрофильными свойствами (связывает и удерживает в своей структуре молекулы воды). Компьютерное 3D-моделирование на основе магнитно-резонансных изображений показало, что в первые сутки после имплантации отечественной SGK ее объем увеличивается в среднем на 25–30 % за счет гидратации. Это позволяет достигать требуемых пространственных параметров между предстательной железой и прямой кишкой при небольших объемах биополимера (в среднем 6–8 мл), делая процедуру имплантации экономически более привлекательной.

Важным преимуществом БДС на основе SGK является возможность значительного ускорения процессов естественной биодеградации гидрогеля за счет введения в его объем фермента гиалуронидазы. Такая необходимость может возникнуть в случае непреднамеренной инфильтрации стенки прямой кишки препаратом, наличия жалоб на выраженный дискомфорт в области его введения или возникновения других, более редких видов осложнений. Местное применение гиалуронидазы широко используется в косметологии при неудовлетворительных результатах имплантации филлеров в мягкие ткани. Первоначально эффективность такого подхода у больных РПЖ продемонстрирована в исследованиях *in vitro* [15], а затем подтверждена наблюдениями из реальной клинической практики [16]. При использовании ПЭГ (SpaceOAR) коррекция серьезных осложнений имплантации возможна только хирургическим способом. БДС на основе SGK имеют ряд других важных преимуществ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика различных видов спейсеров

Table 2. Comparative characteristics of various types of spacers

Коммерческое название Commercial name	Материал Material	Год регистрации (опыт использования) Year of registration (application experience)	Вводимый объем, мл Introduced volume, mL	Способ введения Way of introduction	Заявленные сроки нахождения в тканях, мес Stated time of presence in the tissues, months	Необходимость гидродиссекции тканей перед имплантацией Necessity of tissue hydrodissection prior to implantation	Возможность коррекции объема Ability to correct volume	
							во время имплантации during implantation	после имплантации after implantation
SpaceOAR	Полиэтиленгликоль Polyethylene glycol	2010 (Европа) 2015 (США) 2010 (Europe) 2015 (USA)	10	Трансперинеально Transperineal	6	Да Yes	Нет No	Нет No
Barrigel	2 % гиалуроновая кислота 2 % hyaluronic acid	2020 (Европа) Процедура одобрения в США 2020 (Europe) Pending approval in the USA	6–10	Трансперинеально Transperineal	6–12	Нет No	Да Yes	Да Yes
EsteFILL intim	2,4 % гиалуроновая кислота 2.4 % hyaluronic acid	2019 (Россия) процедура регистрируется 2019 (Russia) the procedure is under registration	6–10	Трансперинеально Transperineal	7–12	Нет No	Да Yes	Да Yes

Наиболее значимым из них представляется возможность изменения окончательного объема и формы вводимой субстанции без учета временного фактора, так как четкого вхождения в так называемый слой между фасцией Денонвилле и прямой кишкой изначально удается достигнуть не всегда. Спейсер на основе ПЭГ (SpaceOAR) состоит из 2 прекурсоров, размещенных в разных шприцах, которые, смешиваясь во время имплантации, подвергаются процессу полимеризации в течение 5–10 с и быстрому загустению. Такая характеристика этого БДС обуславливает необходимость очень быстрой (болусной) имплантации, что, в свою очередь, ведет к частому формированию несимметричного пространства или случайной травматизации стенки кишки.

Методика имплантации спейсера

Антибактериальная профилактика проводится посредством однократного внутривенного введения антибиотика широкого спектра действия перед процедурой имплантации (за 30 мин).

После предварительной очистительной клизмы пациента укладывают в литотомическую позицию. Укладке пациента необходимо уделить достаточное внимание, поскольку она может помочь в преодолении так называемой трудной анатомии, под которой подразумевается узкий вход в прямокишечно-простатический промежуток на уровне апекса железы. Увеличению этого пространства способствует фиксация ног в позиции умеренного поднятия (угол 45–70°), тогда как их чрезмерное запрокидывание ведет к ротации таза в краниальном направлении и затруднению доступа к зоне имплантации.

В прямую кишку вводят биплановый трансректальный УЗ-датчик, фиксированный на степпере, обеспечивающем его перемещение в 3 плоскостях. Поднятие дистального конца датчика также способствует открытию прямокишечно-простатического промежутка. Далее проводят обработку кожи промежности антисептическим раствором.

Имплантация спейсера под контролем УЗ-датчика, фиксированного в степпере, позволяет минимизировать

риски повреждения прямой кишки и в настоящее время рассматривается в качестве единственно допустимой. Вместе с тем не во всех центрах имеется соответствующее оборудование, что ограничивает возможности применения этой методики. В последнее время предпринимаются попытки использования широкого круга дополнительных устройств, в частности насадок для промежностной биопсии (PrecisionPoint Transperineal Access System), позволяющих осуществлять имплантацию при ручном удержании трансректального датчика [17].

Процедура имплантации SGK может быть осуществлена под местной, спинальной или общей анестезией. Стандартная практика введения спейсера перед дистанционной лучевой терапией подразумевает обезболивание местным анестетиком (2–5 мл 1 % раствора лидокаина). Введение лидокаина выполняют под УЗ-контролем в сагиттальной плоскости. Целесообразно осуществлять послойную инфильтрацию, включая мышечно-фасциальные слои урогенитальной диафрагмы. Имплантация спейсера перед брахитерапией осуществляется под спинальной анестезией и фактически является первым этапом внутритканевой лучевой терапии.

Критически важное значение имеет правильный выбор места вкола иглы. Ориентиром является точка, расположенная на 2 см кпереди от анального края строго по срединной линии [17]. Эта позиция обеспечивает безопасную навигацию в тканях: хорошую визуализацию контуров уретры, скольжение иглы по поверхности мезоректальной фасции и попадание в прямокишечно-простатический промежуток под необходимым углом независимо от объема железы и вырженности клетчатки.

Общепринятая методика имплантации зарубежных БДС (www.spaceoar.com и www.barrigel.com) подразумевает применение острых игл длиной 15–20 см и диаметром 18 G. В опубликованной ранее работе с применением спейсера на основе коллагена подразумевалось использование стандартных биопсийных игл [1]. Для исключения рисков перфорации прямой кишки и возможности осуществлять имплантацию спейсера при ручном

удержании УЗ-датчика нами предложен новый метод имплантации БДС посредством филлерной канюли (подана заявка на получение патента Российской Федерации). Использование канюль в последнее время стало стандартом в косметологии. Эти иглы позволяют сводить к минимуму вероятность повреждения кровеносных сосудов и нервных образований, а также делают процедуру имплантации филлеров менее болезненной (рис. 1).

Мы используем канюли с боковым отверстием U-типа VIVARIO Cannula длиной 10 см и диаметром 18 G корейской фирмы Dongwoo M Techno или Fine Micro Cannula длиной 10–11 см и диаметром 18 G корейской фирмы TIME MACHINE. Указанной длины достаточно для достижения базальных отделов предстательной железы практически любых размеров. Метод предусматривает первоначальное введение короткой толстой иглы (14 G длиной 2,5–4 см), играющей роль порта для прохождения канюлей плотных кожных покровов.

Контроль продвижения канюли (иглы-интродьюсера) осуществляется в сагиттальной плоскости. Канюлю вводят в прямокишечно-простатическое пространство с таким расчетом, чтобы прилежащий к предстательной железе апоневроз Денонвилле оставался сверху, а стенка прямой кишки – снизу.

Вязкая природа SGK обеспечивает эффективную сепарацию тканей и необходимый lift-эффект в отличие от ПЭГ, прекурсоры которого имеют жидкостную плотность. Это обуславливает отсутствие необходимости предварительной гидродиссекции. Имплантация начинается с введения небольшого объема (около 0,5 мл) [18]. Перевод сканирования в аксиальную плоскость позволяет осуществить контроль положения конца иглы относительно кишечной стенки. Далее вводят оставшийся объем спейсера. При использовании канюли боковое отверстие должно быть направлено вниз в сторону прямой кишки, что облегчает процесс формирования пространства.

Собственный опыт и анализ данных литературы позволяют выделить несколько методик имплантации различных типов БДС (рис. 2).



Рис. 1. Канюля U-типа длиной 10 см и диаметром 18 G (TIME MACHINE, Корея)

Fig. 1. U-type cannula with 10 cm length and 18 G diameter (TIME MACHINE, South Korea)

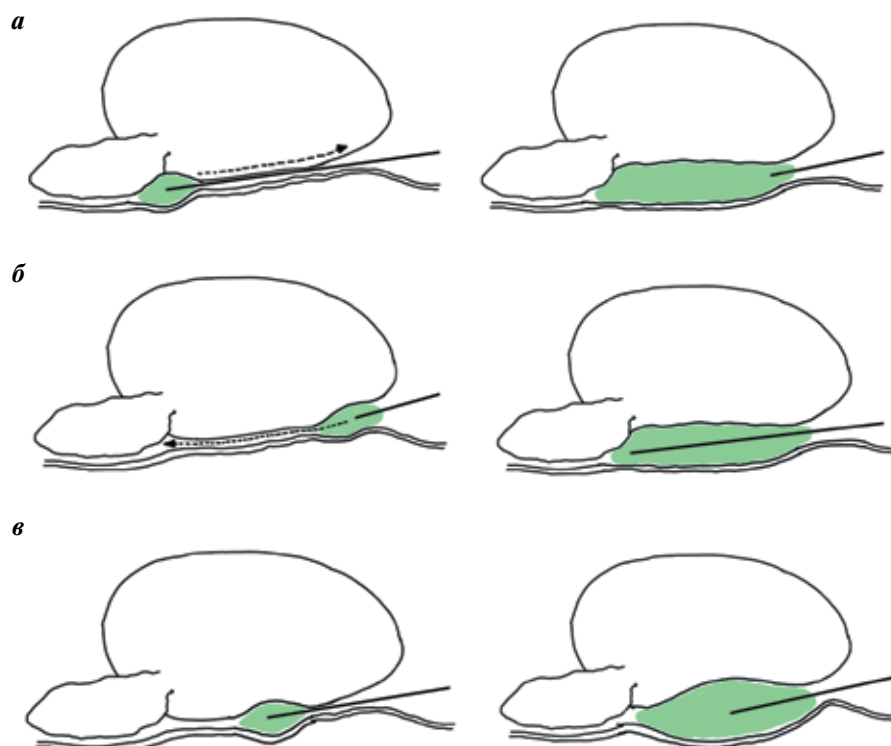


Рис. 2. Методики имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты: а – антеградная; б – ретроградная; в – болюсная
Fig. 2. Techniques of stabilized hyaluronic acid implantation: a – antegrade; б – retrograde; в – bolus

В случае антеградной методики канюля (игла-интродьюсер) продвигается до базальных отделов предстательной железы и начала семенных пузырьков. Введение гидрогеля происходит в момент продвижения иглы к апексу. Такой вариант применяется при использовании гиалуроновых спейсеров (Barrigel, отечественный биополимер), так как создание объема требует времени. Достоинством этого способа является формирование относительно равномерного пространства на всем протяжении предстательной железы. Ретроградное введение БДС начинается от уровня апекса. Преимущество этой методики – снижение рисков повреждения канюлей (иглой) стенки прямой кишки. Как и в случае с антеградной методикой, ретроградная имплантация используется при работе с СГК (Barrigel, отечественный биополимер) и позволяет сформировать схожее пространство. Болюсная имплантация начинается на уровне средней части предстательной железы. Основной объем спейсера вводится без смещения канюли. Этот вариант применяется при использовании как ПЭГ-гидрогеля (SpaceOAR), так и СГК (Barrigel, отечественный биополимер).

Оптимальные объемобразующие характеристики СГК дают возможность выбрать любую из перечисленных методик в зависимости от опыта, размеров и формы предстательной железы.

Спейсеры на основе СГК и ПЭГ демонстрируют высокую степень стабильности относительно места их

введения и практически не мигрируют на протяжении всего последующего курса лечения. Погрешности техники имплантации ведут к формированию неоптимального (несимметричного) пространства и описываются 2 возможными вариантами: краниальной миграцией или право-/левосторонней латерализацией. Эти состояния не являются истинными осложнениями, однако они оказывают негативное влияние на оптимизацию дозой нагрузки при облучении. Оптимальная симметрия значительно чаще достигается при имплантации СГК. В рандомизированных исследованиях по изучению различных аспектов использования Barrigel и SpaceOAR формирование симметричного пространства было определено в 95 и 49 % случаев соответственно [5, 6].

Верная методика имплантации спейсера, особенно при большом объеме предстательной железы, позволяет получить достаточное расстояние между передней стенкой прямой кишки и железой на всей площади их близкого прилегания (рис. 3).

Верное введение БДС необходимо осуществлять под УЗ-контролем в аксиальной плоскости. Причиной субоптимального формирования пространства помимо технических погрешностей может быть состояние парапростатической клетчатки, в первую очередь фиброз, обусловленный ранее перенесенными воспалительными процессами (простатит, проктит), что следует учитывать при планировании имплантации.

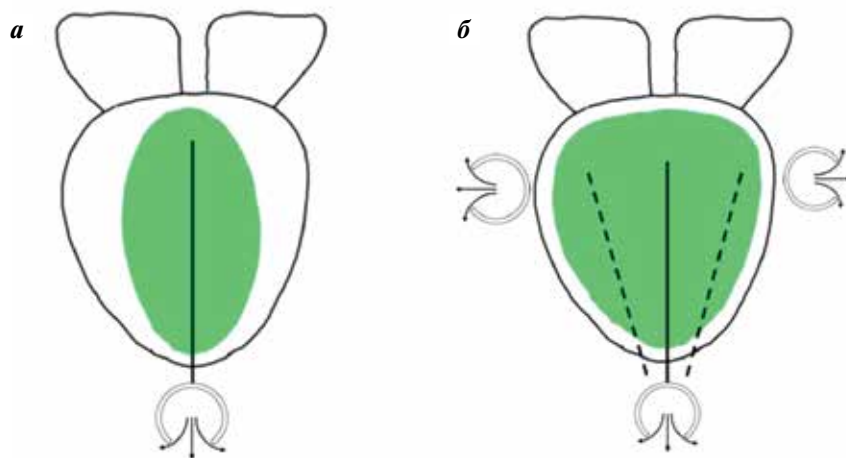


Рис. 3. Методики имплантации стабилизированной гиалуроновой кислоты: а – линейная; б – веерообразная. Стрелками указано направление движения биополимера и положение бокового отверстия филлерной иглы в аксиальной плоскости

Fig. 3. Techniques of stabilized hyaluronic acid implantation: a – linear; б – fanlike. Arrows show the direction of biopolymer movement and position of the side opening of the filler needle in the axial plane

При использовании Barrigel и SpaceOAR объем имплантируемого БДС составляет в среднем 10 мл. При необходимости количество вводимого гидрогеля может быть увеличено. Требуемый объем, помимо анатомии пациента (размер и форма предстательной железы), определяется особенностями фармакокинетики БДС.

Для проведения сравнительного анализа различных видов спейсеров и определения оптимальных параметров процедуры их применения нами введено понятие «финальный объем имплантации» (ФОИ). Это объем спейсера, при котором осуществляется предлучевая подготовка и весь курс лучевого лечения. Как правило, ФОИ достигается в течение 1-х суток после имплантации и остается практически неизменным на протяжении длительного (от нескольких недель до нескольких месяцев) срока. В зависимости от характера изменений он может иметь нейтральный, отрицательный и положительный статус. ФОИ формируется под влиянием ряда факторов:

- абсорбции жидкости и низкомолекулярной фракции в окружающие ткани;
- гидратации биополимера;
- растекания (миграции) вдоль предстательной железы в случае жидкой консистенции;
- динамического воздействия за счет давления, создаваемого газами и каловыми массами, заполняющими прямую кишку.

Последние 2 фактора в большей степени оказывают влияние на форму БДС, что, как и изменение объема, может негативно воздействовать на степень снижения радиационной нагрузки. Непосредственно с момента имплантации БДС начинается его биодеградация, в основе которой лежат процессы ферментативного разрушения молекулярной структуры биополимера. Этот процесс растянут во времени, поэтому уменьшение

объема спейсера не оказывает существенного влияния на исходное дозное распределение в течение стандартного срока лучевого лечения (от 2 нед до 2 мес).

Полиэтиленгликоль (SpaceOAR) фактически не меняет свою форму и объем за счет быстрой полимеризации, приводящей к формированию плотноэластической массы. С одной стороны, это обуславливает высокую степень стабильности биополимера, с другой – трудности коррекции возможных осложнений.

Спейсеры на основе коллагена обладают значительным отрицательным ФОИ. В основе этого лежит гетерофазный характер коллагена, приводящий к выраженной абсорбции его низкомолекулярной фракции и потере до 50 % от исходного объема в течение 1-х суток после имплантации [1, 19]. Резкое уменьшение объема БДС не успевает за сокращением (слипанием) первично сформированной полости, что обуславливает гипермобильность и миграцию спейсера в краниальном или латеральном направлении [14].

Биодеградируемые спейсеры на основе СГК характеризуются разнонаправленным ФОИ, что объясняется различной концентрацией гиалуроновой кислоты и степенью ее сшивки (стабилизации). Наиболее изученный спейсер Barrigel в рамках рандомизированного исследования показал незначительное (около 3 %) уменьшение имплантируемого объема с $11,2 \pm 1,7$ до $10,9 \pm 2,1$ мл на момент начала лучевого лечения [6].

В недавнем (2023 г.) рандомизированном исследовании оценивалась возможность применения косметологической филлерной гиалуроновой кислоты (Macrolane VRF 30, Q-Med/Galderma, Uppsala, Швеция) в качестве парапростатического спейсера [20]. Объем имплантируемого препарата лежал в интервале 8–24 (16 ± 4) мл. Исследователи выявили умеренный (около 15 %) отрицательный показатель ФОИ.

Критерии эффективности процедуры имплантации

Достижение пространства между передней стенкой прямой кишки и задней поверхностью предстательной железы, равного или превышающего 1 см, — общепризнанный стандарт применения парапростатических БДС [7]. Современные аппараты для лучевого лечения (линейные ускорители электронов, брахитерапевтические комплексы) обладают высоким градиентом снижения дозы, что обуславливает высокую эффективность использования спейсеров в радиационной онкологии. По данным ряда рандомизированных исследований, минимальные показатели снижения величины поглощенной дозы на область прямой кишки составляют около 25 % [5, 6, 20]. Клинически это выражается

в значительном уменьшении частоты и выраженности поздних лучевых осложнений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта: суммарные показатели значимых радиационно-индуцированных прямокишечных изменений (\geq II степени) в отдаленные сроки после окончания лечения в группах БДС регистрируются на уровне менее 5 %, без имплантации спейсеров — 13–15 %.

Первые результаты имплантации отечественного биополимера в качестве спейсера

Первый опыт работы с биополимером отечественного производства в качестве спейсера указывает на его уникальную фармакокинетику. В отличие

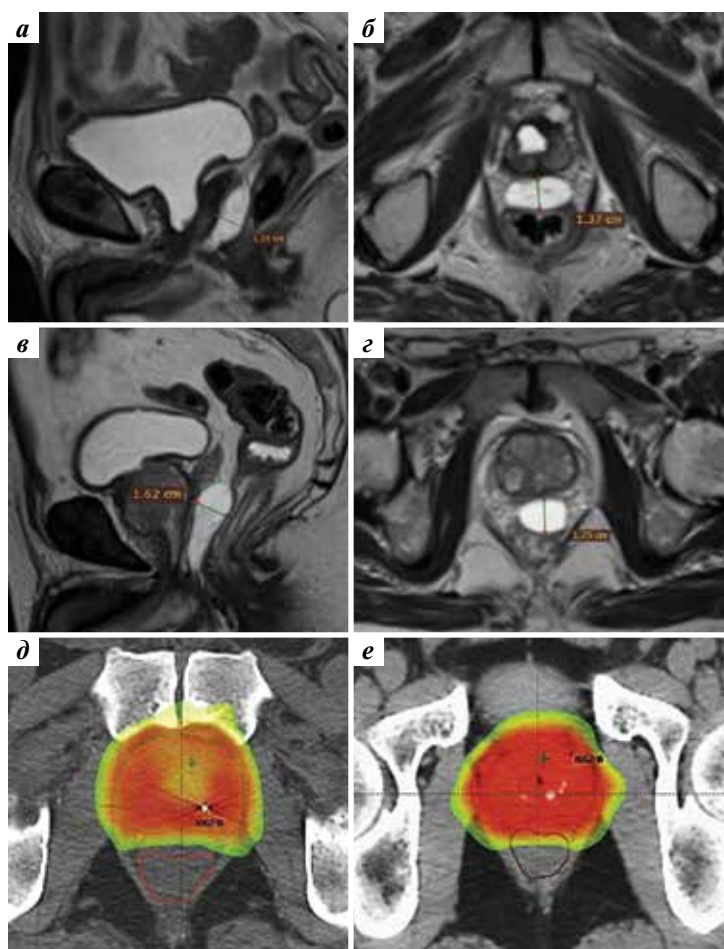


Рис. 4. Примеры парапростатической имплантации: а — предстательная железа небольшого размера (состояние после трансуретральной резекции); финальный объем спейсера 6 мл после введения 4 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (сагиттальный скан); б — тот же пациент (аксиальный скан); в — предстательная железа среднего размера; финальный объем 8,3 мл после введения 6 мл стабилизированной гиалуроновой кислоты (сагиттальный скан); г — тот же пациент (аксиальный скан); несоответствие приведенных размеров обусловлено различиями в углах сканирования; д — пример изодозного распределения после предварительного введения спейсера (70 % от предписанной дозы (90 Гр экв) не доходит до передней стенки прямой кишки); е — стандартное изодозное распределение без использования спейсера (70 % от предписанной дозы (90 Гр экв) включает 1/3 стенки прямой кишки)

Fig. 4. Examples of implantation: a — prostate of a small size (condition after transurethral resection); final spacer volume 6 mL after injection of 4 mL of stabilized hyaluronic acid (sagittal scan); б — same patient (axial scan); в — prostate of intermediate size; final volume 8.3 mL after injection of 6 mL of stabilized hyaluronic acid (sagittal scan); г — same patient (axial scan); discrepancy in the presented sizes is caused by differences in scanning angles; д — example of isodose distribution after preliminary spacer injection (70 % of prescribed dose (90 Gy equivalent) does not reach the posterior wall of the rectum); е — standard isodose distribution without a spacer (70 % of prescribed dose (90 Gy equivalent) include 1/3 of the rectum wall)

Таблица 3. Отчет о процедуре имплантации биодеградируемого спейсера

Table 3. Report on the biodegradable spacer implantation procedure

Показатель Characteristic	Значение Value
Размер биодеградируемого спейсера Size of biodegradable spacer	
Краниокаудальный размер Craniocaudal size	см cm
Переднезадний размер (базис) Anteroposterior size (base)	см cm
Переднезадний размер (средняя часть) Anteroposterior size (middle part)	см cm
Переднезадний размер (апекс) Anteroposterior size (apex)	см cm
Качество имплантации Implantation quality	
Оптимальная Optimal	Да/нет Yes/no
Субоптимальная: Suboptimal:	Да/нет Yes/no
латерализация импланта implant lateralization	Да/нет Yes/no
краниальная миграция импланта cranial migration of the implant	Да/нет Yes/no
Осложнения Complications	
Инфильтрация стенки прямой кишки Infiltration of the posterior wall of the rectum	Да/нет Yes/no
Прочие осложнения Other complications	Да/нет Yes/no
Примечания Notes	

от зарубежных аналогов отечественное изделие обладает положительным ФОИ (25–30 %), в основе которого лежит гидратация, присущая классическим гидрогелям. Этот объем сохраняется в течение 2–2,5 мес, после чего он постепенно уменьшается вследствие естественной биодеградации. Для создания достаточного расстояния между прямой кишкой и предстательной железой имплантировался биополимер объемом 4–8 мл, приводившим к формированию конечного объема 6–11 мл соответственно. Помимо очевидных экономических преимуществ, равномерное постепенное увеличение объема спейсера после его имплантации ведет

к большей симметрии постимплантационного пространства и высокой степени стабильности БДС.

С сентября по декабрь 2023 г. было проведено 10 процедур имплантации по описанной выше методике. Всем пациентам в последующем выполнена стереотаксическая лучевая терапия РПЖ. Дозиметрические расчеты продемонстрировали снижение величины дозы на переднюю стенку прямой кишки минимум на 25 % от стандартных показателей. Не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с процедурой имплантации, включая дискомфорт в области введения гидрогеля. Пациенты переносили процедуру менее болезненно по сравнению с введением БДС стандартной острой иглой. Это способствует сокращению времени имплантации и формированию более симметричного пространства. Адекватная симметрия распределения биополимера была достигнута у 9 (90 %) из 10 пациентов. Расстояние между предстательной железой и прямой кишкой составило $12,8 \pm 2,2$ мм (8–22 мм) (рис. 4).

Первичный опыт имплантации SGK отечественного производства подтвердил как минимум сопоставимые с зарубежными аналогами результаты. Помимо высокой степени безопасности, обусловленной новой канюльной методикой введения спейсера, и характеристик самого биополимера, во всех наблюдениях удалось достигнуть рекомендуемого размера между предстательной железой и прямой кишкой.

Для анализа результатов применения БДС и оптимизации техники имплантаций М. Mathur и соавт. предложили образец отчета, в котором отмечаются различные параметры процедуры [21]. Он включает информацию об основных размерах сформированного пространства, его положении по отношению к предстательной железе и прямой кишке, а также о наблюдаемых осложнениях. Модифицированный вариант отчета, используемый в нашей повседневной практике, представлен в табл. 3.

Заключение

Использование SGK отечественного производства в качестве парапростатического спейсера демонстрирует многообещающие результаты. Превосходные характеристики биополимера наряду с новой канюльной техникой имплантации БДС закладывают серьезную основу для широкого клинического применения в условиях современной российской онкоурологической практики, по сути, нового класса изделий медицинского назначения — радиотерапевтических спейсеров, позволяющих значительно повысить эффективность и безопасность лучевого лечения РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
Novikov S.N., Novikov R.V., Ilin 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: indication technique and complications. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2022;68(6):797–804. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804
2. Цибульский А.Д. Внутритканевая радиотерапия рака предстательной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2021. 44 с. Tsibulskiy A.D. Intratissue radiotherapy of prostate cancer. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2021. 44 p. (In Russ.).
3. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. Онкоурология 2021;17(3):64–77. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
Novikov R.V., Novikov S.N. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers – a simple and effective solution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):64–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77
4. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. Онкоурология 2020;16(3):143–52. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152
Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Dzhaliylov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: current methods of radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):143–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152
5. 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
6. Mariados N.F., Orio 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
7. Müller A.C., Mischinger J., Klotz T. 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
8. 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
9. Zhong J., Slevin F., Scarsbrook A.F. et al. Salvage reirradiation options for locally recurrent prostate cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2021;11:681448. DOI: 10.3389/fonc.2021.681448
10. Gillessen S., Bossi A., Davis I.D. et al. Management of patients with advanced prostate cancer. Part I: intermediate-/high-risk and locally advanced disease, biochemical relapse, and side effects of hormonal treatment: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2022. *Eur Urol* 2023;83(3):267–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.11.002
11. Pinkawa M., Schubert C., Escobar-Corral N. et al. Application of a hydrogel spacer for postoperative salvage radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):375–9. DOI: 10.1007/s00066-014-0769-z
12. Lehrich B.M., Moyses H.M., Ravera J. et al. Five-year results of post-prostatectomy patients administered a hydrogel rectal spacer implant in conjunction with dose escalated external beam radiation therapy. *J Radiat Oncol* 2019;8:31–8. DOI: 10.1007/s13566-018-0369-0
13. Narukawa T., Fujihara A., Ochiai A. et al. Role of hydrogel spacer to protect the rectum from thermal injury in focal therapy of prostate cancer: preclinical study in cadaver model. *Int J Urol* 2023;30(1):116–8. DOI: 10.1111/iju.15062
14. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Перова Н.В. и др. Применение биодеградируемого гидрогеля на основе животного коллагена для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. 84 с. Novikov S.N., Novikov R.V., Perova N.V. et al. Use of biodegradable animal collagen-based hydrogel for optimization of prostate cancer radiotherapy: textbook for undergraduate, graduate and continuing professional education students. Saint Petersburg: NMITS onkologii im. N.N. Petrova, 2023. 84 p. (In Russ.).
15. Vanneste B.G.L., Lutgens L., Van Limbergen E.J. Evaluation of hyaluronic acid gel dissolution with hyaluronidase in an *in-vitro* prostate cancer model. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;33:53–6. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.12.009
16. Hong A., Ischia J., Chao M. Case report: reversal of hyaluronic acid rectal wall infiltration with hyaluronidase. *Front Oncol* 2022;12:870388. DOI: 10.3389/fonc.2022.870388
17. Meyer A.R., Dharmaraj D., Harb R. et al. Perirectal hydrogel spacer placement prior to prostate radiation therapy using a probe-mounted needle guide. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;29:102–5. DOI: 10.1016/j.ctro.2021.05.003
18. Gejerman G., Goldstein M., Chao M. et al. Barrigel spacer injection technique. *Pract Radiat Oncol* 2023;30:S1879–8500(23)00235-7. DOI: 10.1016/j.prro.2023.08.009
19. 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
20. Noyes W.R., Hosford C.C., Schultz S.E. Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1918–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.034
21. Mathur M., Asch D., Israel G. Polyethylene glycol-based gels for treatment of prostate cancer: pictorial review of normal placement and complications. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47(11):3847–54. DOI: 10.1007/s00261-022-03630-1

Вклад авторов

Р.В. Новиков: автор идеи, сбор данных литературы, написание текста статьи;
Т.В. Живулина: автор методики имплантации, редактирование текста статьи;
В.В. Сысоева: соавтор методики имплантации, редактирование текста статьи;
В.В. Протошак, С.Н. Новиков: сбор данных литературы, редактирование текста статьи;
В.К. Карандашов, С.М. Гозалишвили: сбор данных литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

R.V. Novikov: author of the idea, collection of literature data, article writing;
T.V. Zhivulina: author of the implantation method, article editing;
V.V. Sysoeva: co-author of the implantation method, article editing;
V.V. Protoshchak, S.N. Novikov: collection of literature data, article editing;
V.K. Karandashov, S.M. Gozalishvili: collection of literature data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
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 при спонсорской поддержке ООО «Терлазура» (передача образцов имплантируемого гидрогеля (EsteFILL intim) по договору дарения).

Funding. The study was performed with the support of Terlazurra LLC (implantable hydrogel samples (EsteFILL intim) under a donation agreement).

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.

Апалутамид в комбинации с андрогендепривационной терапией в клинических подгруппах пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы: подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования TITAN*

A.S. Merseburger¹, N. Agarwal², A. Bhaumik³, F. Lefresne⁴, L.I. Karsh⁵, A.J. Pereira de Santana Gomes⁶, Á. Juárez Soto⁷, R.W. Given⁸, S.D. Brookman-May^{4,9}, S.D. Mundle¹⁰, S.A. McCarthy¹⁰, H. Uemura¹¹, S. Chowdhury^{12, 13}, K.N. Chi¹⁴, A. Bjartell¹⁵

¹University Hospital Schleswig-Holstein; Любек, Германия;

²Huntsman Cancer Institute, University of Utah; Солт-Лейк-Сити, штат Юта, США;

³Janssen Research & Development; Солт-Лейк-Сити, штат Юта, США;

⁴Janssen Research & Development; Спринг-Хаус, штат Пенсильвания, США;

⁵The Urology Center of Colorado; Денвер, штат Колорадо, США;

⁶Liga Norte Riograndense Contra O Cancer; Натал, Бразилия;

⁷Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; Кадис, Испания;

⁸Urology of Virginia, Eastern Virginia Medical School; Норфолк, штат Виргиния, США;

⁹Ludwig-Maximilians-University; Мюнхен, Германия;

¹⁰Janssen Research & Development; Паритан, штат Нью-Джерси, США;

¹¹Kindai University Faculty of Medicine; Осака, Япония;

¹²Guy's, King's, and St Thomas' Hospitals; Лондон, Великобритания;

¹³Sarah Cannon Research Institute; Лондон, Великобритания;

¹⁴BC Cancer and Vancouver Prostate Centre; Ванкувер, Канада;

¹⁵Skåne University Hospital, Lund University; Мальмё, Швеция

Контакты: Axel S. Merseburger axel.merseburger@uksh.de

Введение. Роль объема метастатического поражения у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы для прогнозирования результатов лечения неизвестна.

Цель исследования – оценить эффективность лечения апалутамидом у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы в исследовании TITAN в зависимости от объема поражения, количества метастазов и времени их появления.

Материалы и методы. В проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании III фазы TITAN проведена оценка клинических исходов у пациентов, получавших апалутамид в дозе 240 мг/сут ($n = 525$) или плацебо ($n = 527$) в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ). Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от объема метастатического поражения (большим объемом считалось наличие висцеральных метастазов и ≥ 1 костного метастаза или ≥ 4 костных очагов, из которых ≥ 1 за пределами позвоночника/таза), времени появления метастазов по данным традиционных методов визуализации (синхронные метастазы – имевшиеся при первичном диагнозе; метакронные – развившиеся после лечения локализованного заболевания) и характера заболевания (олигометастатический – ≤ 5 только костных метастазов; полиметастатический – >5 в костях \pm в других локализациях или ≤ 5 в костях и других локализациях). Общую выживаемость, рентгенологическую выживаемость без прогрессирования или выживаемость без повторного прогрессирования, а также время до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена или до развития резистентности к кастрации оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Среди 1052 пациентов у 63, 81, 54, 27, 5,7 и 8,0 % имело место соответственно метастатическое поражение большого объема, синхронное, синхронное/большого объема, синхронное/малого объема, метакронное/

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Merseburger A.S., Agarwal N., Bhaumik A. et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. Доступно по: [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(23\)00392-1/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(23)00392-1/fulltext).

большого объема и метакронное/малого объема. Лучшие результаты по показателям общей выживаемости были отмечены у пациентов, получавших апалутамид в комбинации с АДТ, по сравнению с большими, получавшими только АДТ, в подгруппах синхронных метастазов/большого объема поражения (отношение риска (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,87; $p = 0,002$), синхронных/малого объема (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,40–1,05; $p = 0,08$), метакронных/большого объема (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,33–1,44; $p = 0,32$) и метакронных/малого объема (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,55; $p = 0,001$). Применение апалутамида улучшило и другие клинические показатели независимо от подгруппы при схожем профиле безопасности. Наиболее благоприятные исходы наблюдались при олигометастатическом заболевании.

Заключение. В исследовании TITAN пациенты получили значительную пользу при применении апалутамида в комбинации с АДТ независимо от объема поражения и времени появления метастазов при одинаковом уровне безопасности, что подтверждает необходимость ранней интенсификации терапии апалутамидом при метастатическом кастрационно-чувствительном раке предстательной железы.

Регистрация клинического исследования: NCT02489318.

Ключевые слова: большой объем, малый объем, синхронный, метакронный, олигометастатический, полиметастатический, метастатический кастрационно-чувствительный рак предстательной железы

Для цитирования: Merseburger A.S., Agarwal N., Bhaumik A. и др. Апалутамид в комбинации с андрогендепривационной терапией в клинических подгруппах пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы: подгрупповой анализ рандомизированного клинического исследования TITAN. Онкоурология 2024;20(1):79–93. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-79-93>

Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study

A.S. Merseburger¹, N. Agarwal², A. Bhaumik³, F. Lefresne⁴, L.I. Karsh⁵, A.J. Pereira de Santana Gomes⁶, Á. Juárez Soto⁷, R.W. Given⁸, S.D. Brookman-May⁹, S.D. Mundle¹⁰, S.A. McCarthy¹⁰, H. Uemura¹¹, S. Chowdhury^{12, 13}, K.N. Chi¹⁴, A. Bjartell¹⁵

¹University Hospital Schleswig-Holstein; Lübeck, Germany;

²Huntsman Cancer Institute, University of Utah; Salt Lake City, UT, USA;

³Janssen Research & Development; Titusville, NJ, USA;

⁴Janssen Research & Development; Spring House, PA, USA;

⁵The Urology Center of Colorado; Denver, CO, USA;

⁶Liga Norte Riograndense Contra O Cancer; Natal, Brazil;

⁷Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; Cádiz, Spain;

⁸Urology of Virginia, Eastern Virginia Medical School; Норфолк, Norfolk, VA, USA;

⁹Ludwig-Maximilians-University; München, Germany;

¹⁰Janssen Research & Development; Raritan, NJ, USA;

¹¹Kindai University Faculty of Medicine; Osaka, Japan;

¹²Guy's, King's, and St Thomas' Hospitals; London, UK;

¹³Sarah Cannon Research Institute; London, UK;

¹⁴BC Cancer and Vancouver Prostate Centre; Vancouver, Canada;

¹⁵Skåne University Hospital, Lund University; Malmö, Sweden

Contacts: Axel S. Merseburger axel.merseburger@uksh.de

Background. Whether disease burden in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) predicts treatment outcomes is unknown. We assessed apalutamide treatment effect in TITAN patients with mCSPC by disease volume, metastasis number and timing of metastasis presentation.

Methods. These protocol-defined and post hoc analyses of the phase III randomised TITAN study evaluated clinical outcomes in patients receiving 240 mg/day apalutamide ($n = 525$) or placebo ($n = 527$) plus androgen-deprivation therapy (ADT). Subgroups were defined by volume (high: visceral and ≥ 1 bone metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral column/pelvis), development of metastases per conventional imaging (synchronous: at initial diagnosis; metachronous: after localised disease) and oligometastases (≤ 5 bone-only metastases) or polymetastases (> 5 in bone \pm other locations or ≤ 5 in bone plus other locations). Overall survival (OS), radiographic or second progression-free survival, and time to prostate-specific antigen progression or castration resistance were assessed using Cox proportional hazards models.

Results. Of 1052 patients, 63 %, 81 %, 54 %, 27 %, 5.7 %, and 8.0 % had high-volume, synchronous, synchronous/high-volume, synchronous/low-volume, metachronous/high-volume, and metachronous/low-volume disease, respectively. The OS benefit favoured apalutamide plus ADT versus ADT alone in synchronous/high-volume (hazard ratio (HR) 0.68; 95 % confidence interval (CI) 0.53–0.87; $p = 0.002$), synchronous/low-volume (HR 0.65; 95 % CI 0.40–1.05; $p = 0.08$), metachronous/high-volume (HR 0.69; 95 % CI 0.33–1.44; $p = 0.32$) and metachronous/low-volume (HR 0.22; 95 % CI

0.09–0.55; $p = 0.001$) subgroups. Apalutamide improved other clinical outcomes regardless of subgroup, with similar safety profiles. Most favourable outcomes were observed in oligometastatic disease.

Conclusion. TITAN patients derived a robust benefit with apalutamide plus ADT regardless of disease volume and timing of metastasis presentation without differences in safety, supporting early apalutamide intensification in mCSPC.

Clinical trial registration: NCT02489318.

Keywords: high-volume, low-volume, synchronous, metachronous, oligometastatic, polymetastatic, metastatic castration-sensitive prostate cancer

For citation: Merseburger A.S., Agarwal N., Bhaumik A. et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):79–93. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-79-93>

Введение

Метастатическая нагрузка является прогностическим фактором у пациентов с метастатическим кастрационно-чувствительным раком предстательной железы (мКЧРПЖ). Метастатическое поражение большого объема при первоначальном диагнозе (синхронное заболевание) связано с менее благоприятным прогнозом, а поражение малого объема, возникающее после первичного лечения локализованного рака предстательной железы (метахронное заболевание), — с более благоприятным [1]. Другими важными прогностическими факторами могут являться олигометастатический и полиметастатический характер заболевания и локализация метастазов, хотя необходимо дальнейшее подтверждение их прогностической ценности [1–3].

В настоящее время изучаются эффективные подходы к лечению пациентов с мКЧРПЖ и различными характеристиками заболевания. Так, в исследовании PEACE-1 (исследование III фазы с участием пациентов с метастатическим гормонально-наивным раком предстательной железы) благодаря интенсификации лечения с помощью абиратерона ацетата в комбинации с преднизолоном в дополнение к стандартному лечению (андрогендепривационная терапия (АДТ) ± доцетаксел) с лучевой терапией или без нее было достигнуто улучшение показателей рентгенологической выживаемости без прогрессирования (рВВП) в подгруппах как с большим, так и с малым метастатическим объемом поражения, а также общей выживаемости (ОВ) в подгруппе большого объема поражения [4]. На Консенсусной конференции по распространенному раку предстательной железы было достигнуто общее мнение о важности дифференциации мКЧРПЖ синхронного и метахронного для малого объема поражения и необходимости лечения пациентов обеих групп с использованием АДТ в комбинации с ингибитором пути андрогенных рецепторов с добавлением первичной лучевой терапии при мКЧРПЖ синхронного/малого объема поражения [5]. Последующий длительный анализ PEACE-1 показал, что добавление лучевой терапии

предстательной железы к системному лечению абиратерона ацетатом + преднизолоном в комбинации с АДТ и доцетакселом или без него в случаях синхронного мКЧРПЖ малого объема поражения не улучшало показатели ОВ, но увеличивало рВВП, время до резистентности к кастрации и частоту серьезных нежелательных явлений со стороны мочеполовой системы [6].

В исследовании ARCHES (исследование энзалутамида в комбинации с АДТ в сравнении с плацебо в комбинации с АДТ у пациентов с метастатическим гормонально-чувствительным раком предстательной железы) благодаря интенсификации лечения энзалутамидом и АДТ было достигнуто улучшение исходов при метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы независимо от объема, риска, количества метастазов и метахронного или синхронного характера поражения [7–13].

В исследованиях CHAARTED (рандомизированное исследование химиогормональной терапии в сравнении с андрогенной депривацией при распространенном раке предстательной железы) и GETUG-AFU15 (сравнение гормональной терапии + доцетаксел с только гормональной терапией при лечении пациентов с метастатическим раком предстательной железы) добавление доцетаксела к АДТ увеличивало ОВ при мКЧРПЖ большого, но не малого объема поражения [14–17]. Метаанализ этих 2 исследований и данные исследования STAMPEDE (системная терапия при прогрессирующем или метастатическом раке предстательной железы: оценка эффективности препаратов) показали, что двухкомпонентное лечение увеличивает выживаемость без прогрессирования и ОВ у всех пациентов, кроме группы с метахронными метастазами/малым объемом поражения, наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с большим объемом поражения [18, 19].

В исследовании ARASENS (ODM-201 в добавление к стандартной АДТ и доцетакселу при мКЧРПЖ) трехкомпонентное лечение даролутамидом, АДТ и доцетакселом улучшало показатели ОВ в группах большого объема и синхронного/большого объема поражения [20].

В исследовании ENZAMET (энзалутамид и АДТ в качестве 1-й линии при метастатическом раке предстательной железы) применение энзалутамида в комбинации с АДТ продемонстрировало преимущества в показателях выживаемости пациентов с метастазными метастазами/малым объемом поражения по сравнению с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения в комбинации с АДТ [3]. Кроме этого, в исследовании ENZAMET комбинация энзалутамида с АДТ привела к значительным улучшениям у не получавших доцетаксел пациентов с поражением малого объема по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел, или с поражением большого объема [21].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы TITAN (целевой анализ лечения новым антиандрогеном; ClinicalTrials.com: NCT02489318) применение апалутамида в комбинации с АДТ в сравнении с АДТ в монорежиме привело к значительному снижению риска рентгенологического прогрессирования, увеличению выживаемости без повторного прогрессирования (ВБП2), продлению времени до прогрессирования по уровню простатического специфического антигена (ПСА) и наступления резистентности к кастрации [22, 23]. Нами уже ранее сообщалось об улучшениях результатов лечения апалутамидом в большой популяции пациентов с мКЧРПЖ и синхронным/метахронным характером или с поражением большого/малого объема либо с различной метастатической нагрузкой при использовании раннего ограничения данных (cutoff) [22–26]. Однако требуются дополнительные исследования, чтобы установить различия в пользу от применения апалутамида в комбинации с АДТ между подгруппами пациентов на конечном этапе.

Цель исследования – представить подробную оценку эффективности лечения апалутамидом и его профиля безопасности в конкретных подгруппах исследования TITAN, отличающихся объемом поражения, количеством метастазов и их синхронным/метахронным характером, при использовании окончательного отсека данных.

Материалы и методы

Полная информация о методологии исследования TITAN, в том числе критерии включения, была опубликована ранее [22, 23]. Вкратце, в исследование включали пациентов с мКЧРПЖ с ≥ 1 отдаленным метастазом по данным традиционных методов визуализации и со статусом 0 или 1 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Исследование TITAN проводилось в 260 центрах в 23 странах с соблюдением принципов надлежащей клинической практики

Международного совета по гармонизации и принципов Хельсинкской декларации. Исследование одобрено экспертными советами организаций, пациентами представлено письменное информированное согласие.

За двойные первичные конечные точки были приняты показатели рВБП и ОВ; за исследовательские конечные точки – время до прогрессирования по уровню ПСА и ВБП2. Подробную информацию можно найти в разделе «Дополнительные методы»*.

В запланированных и post hoc анализах оценена эффективность в группах пациентов, получающих лечение (ITT), по показателям рВБП (время до рентгенологического прогрессирования заболевания или смерти по любой причине), ОВ (время от рандомизации до даты смерти по любой причине), ВБП2 (время от рандомизации до появления прогрессирования заболевания при первой последующей терапии рака предстательной железы или до смерти), подтвержденному снижению уровня ПСА (снижение на $\geq 50\%$ или $\geq 90\%$ от исходного значения либо снижение $\leq 0,2$ нг/мл, достигнутое в любое время в ходе исследования и подтвержденное спустя ≥ 4 нед), времени до прогрессирования по уровню ПСА (время от даты рандомизации до даты прогрессирования по уровню ПСА по критериям PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2) [27]) и времени до развития резистентности к кастрации (время от даты рандомизации до даты прогрессирования по уровню ПСА по критериям PCWG2 [27]). Данные визуализации оценивали по критериям RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1), модифицированным на основе критериев PCWG2 [27]. Выраженное снижение показателя ПСА определялось как снижение на $\geq 90\%$ или уровень $\leq 0,2$ нг/мл.

Эффективность лечения апалутамидом оценивали в зависимости от объема метастатического поражения, синхронного или метахронного характера метастазов или от обоих показателей. Поражение большого объема определяли как наличие висцеральных метастазов с ≥ 1 костным очагом или ≥ 4 костных очагов, в том числе ≥ 1 за пределами позвоночника или таза (модифицированные критерии SCHAARTED [16]). Пациенты, не соответствующие критериям поражения большого объема, считались имевшими малый объем поражения. Синхронное заболевание определяли как наличие метастазов при первичном диагнозе; метахронное – как развитие метастазов после лечения локализованного заболевания. Влияние количества метастатических очагов оценивали у получавших апалутамид пациентов с олигометастазами (≤ 5 только в костях) в сравнении с пациентами с полиметастазами (> 5 в костях при наличии или отсутствии в других локализациях либо ≤ 5 в костях и других локализациях). Анализы подгрупп по объему поражения

*Здесь и далее по тексту: доступно по [https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049\(23\)00392-1/fulltext](https://www.ejccancer.com/article/S0959-8049(23)00392-1/fulltext).

(большой или малый) и времени появления метастазов (синхронные или метасинхронные) определены в протоколе исследования TITAN; другие анализы подгрупп были *post hoc*.

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), определяли как нежелательные явления (НЯ), развившиеся при введении или после введения первой дозы исследуемого препарата в течение 30 дней после последнего применения исследуемого лечения включительно и классифицировали согласно критериям National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 4.0.3): I, или легкая, степень – легко переносимые симптомы, причиняющие минимальные неудобства и не мешающие повседневной деятельности; II, или умеренная, степень – значительный дискомфорт, мешающий повседневной деятельности; III, или тяжелая, степень – крайний дистресс, приводящий к значительному нарушению функций или инвалидизации, препятствующий повседневной деятельности; IV, или угрожающая жизни, степень – НЯ, при которых показано экстренное вмешательство; V степень, или смерть.

Согласно руководствам Международного совета по гармонизации и Европейского союза по фармаконадзору за препаратами для медицинского применения, НЯВЛ считается серьезным НЯ (СНЯ), если независимо от дозы препарата оно приводит к смерти или к стойкой либо значительной инвалидизации/недееспособности, требует стационарного лечения или продления существующей госпитализации, несет угрозу жизни, представляет собой врожденную аномалию/врожденный порок развития, возможную передачу возбудителя инфекции через медицинский препарат или является медицински значимым. Медицински значимое явление может считаться СНЯ, если оно несет с собой риск для пациента или может потребовать вмешательства для предотвращения вышеуказанных последствий, хотя может и не угрожать жизни непосредственно и не приводить к смерти или госпитализации.

Статистический анализ

Демографические и клинические характеристики были обобщены описательно. С помощью первого запланированного промежуточного анализа была проведена окончательная оценка рВБП. ОВ и другие клинические конечные точки оценивали на этапе окончательного анализа с учетом кроссовера ряда пациентов в группе плацебо в качестве части ITT-популяции. Определение объема выборки описано в разделе «Дополнительные методы»*. Время до события определяли для каждой подгруппы с помощью метода Каплана–Майера и модели пропорциональных рисков Кокса для оценки отношения рисков (ОР) и соответствующих 95 % доверительных интервалов (ДИ). Номинальные значения *p* были указаны без поправки на

множественную проверку. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. НЯВЛ оценивали в группе безопасности (пациенты, получавшие исследуемый препарат) с использованием порогового значения окончательного анализа и были обобщены описательно или с помощью их кумулятивной частоты.

Результаты

Демографические данные пациентов и характеристики заболевания на момент включения в исследование

Всего в исследование были включены 1052 пациента, которые рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо апалутамида в дозе 240 мг/сут ($n = 525$), либо плацебо ($n = 527$) (в обоих случаях в дополнение к АДТ) с 15 декабря 2015 г. по 25 июля 2017 г. (рис. S1*). Предварительно определенный первый промежуточный анализ (окончательный анализ на рВБП) был проведен 23 ноября 2018 г., после того как при медиане наблюдения 22,7 мес произошло необходимое количество событий. Предварительно определенный окончательный анализ был проведен 7 сентября 2020 г., после того как при медиане наблюдения 44,0 мес имело место статистически значимое количество смертей.

У большинства пациентов в исследовании TITAN имело место метастатическое поражение большого объема (63 %; 660/1052) и синхронное (81 %; 852/1052). В 4 группы, стратифицированные по объему поражения и времени появления метастазов, вошли 54 % (567/1052; синхронное/большого объема), 27 % (285/1052; синхронное/малого объема), 5,7 % (60/1052; метасинхронное/большого объема) и 8,0 % (84/1052; метасинхронное/малого объема) пациентов.

Основные характеристики были сопоставимы в группах лечения (табл. 1).

Метастазы только в костях имели место у 558 (53 %) пациентов: у 286 (27 %) с ≤ 5 очагами и у 272 (26 %) с > 5 очагами. Метастазы в костях и висцеральные метастазы выявлены у 128 (12 %) пациентов. Только 58 (11 %) пациентов до лечения апалутамидом в комбинации с АДТ получили до 6 циклов терапии доцетакселом, из них у 44 метастатическое поражение было большого объема, у 40 – синхронное/большого объема. Среди пациентов с поражением большого объема у 81 % (532/660) было > 5 костных очагов, а среди пациентов с поражением малого объема у 91 % (356/392) было ≤ 5 костных очагов.

Эффективность лечения апалутамидом

В целом применение апалутамида в комбинации с АДТ позволило улучшить результаты лечения во всех подгруппах пациентов по сравнению с использованием АДТ в монорежиме. В подгруппе синхронного/большого объема поражения применение апалутамида увеличило ОВ с номинальным значением $p < 0,05$ (рис. 1, а;

Таблица 1. Демографические данные и характеристики заболевания (ITT-популяция) на момент включения в исследование

Характеристика	Апалутамид + АДТ (n = 525)	Плацебо + АДТ (n = 527)
Медиана возраста (диапазон), лет	69 (45–94)	68 (43–90)
Раса:		
европеоидная	354 (67)	365 (69)
азиатская	119 (23)	110 (21)
негроидная или афроамериканская	10 (1,9)	9 (1,7)
индейская или аборигены Аляски	6 (1,1)	13 (2,5)
не указано	11 (2,1)	8 (1,5)
другая	24 (4,6)	22 (4,2)
смешанная	1 (0,2)	0
Сумма баллов по шкале Глисона:		
≤7	174 (33)	169 (32)
>7	351 (67)	358 (68)
Статус по шкале ECOG:		
0	328 (63)	348 (66)
1	197 (38)	178 (34)
2	0	1 (0,2)
Объем метастатического поражения:		
большой	325 (62)	335 (64)
малый	200 (38)	192 (36)
Предшествующее лечение доцетакселом	58 (11)	55 (10)
Медиана уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл	5,97 (0–2682)	4,02 (0–2229)
Наличие метастазов при первичном диагнозе:		
синхронные:	411 (78)	441 (84)
большого объема	273 (52)	294 (56)
малого объема	138 (26)	147 (28)
метахронные:	85 (16)	59 (11)
большого объема	32 (6,1)	28 (5,3)
малого объема	53 (10)	31 (5,9)
невозможно оценить	29 (5,5)	27 (5,1)
Наиболее частые (≥5 %) взаимоисключающие анатомические локализации метастазов:		
только костные:	289 (55)	269 (51)
≤5 очагов	150 (29)	136 (26)
>5 очагов	139 (27)	133 (25)
≤5 костных очагов + другие локализации	89 (17)	109 (21)
>5 костных очагов + другие локализации	147 (28)	149 (28)
костные + метастазы в лимфатических узлах	163 (31)	166 (32)
костные + висцеральные	24 (4,6)	30 (5,7)
костные + метастазы в лимфатических узлах + висцеральные	27 (5,1)	35 (6,6)
костные + висцеральные + другие локализации (мягкоткан- ные или в лимфатических узлах)	5 (1,0)	7 (1,3)
костные + другие локализации*	180 (34)	186 (35)
Средний балл по опроснику BPI-SF:		
0 (боль отсутствует)	198 (38)	200 (38)
1–3 (слабая боль)	195 (37)	207 (39)
4–7 (умеренная боль)	98 (19)	95 (18)
8–10 (сильная боль)	12 (2,3)	11 (2,1)
Данные отсутствуют	22 (4,2)	14 (2,7)

* Включает варианты: костные + в лимфатических узлах; костные + мягкотканые; костные + в лимфатических узлах + мягкотканые.

Примечание. Все данные представлены в виде n (%), если не указано иного. АДТ – андрогендепривационная терапия; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа); BPI-SF – Brief Pain Inventory-Short Form (Опросник оценки боли, краткая форма).

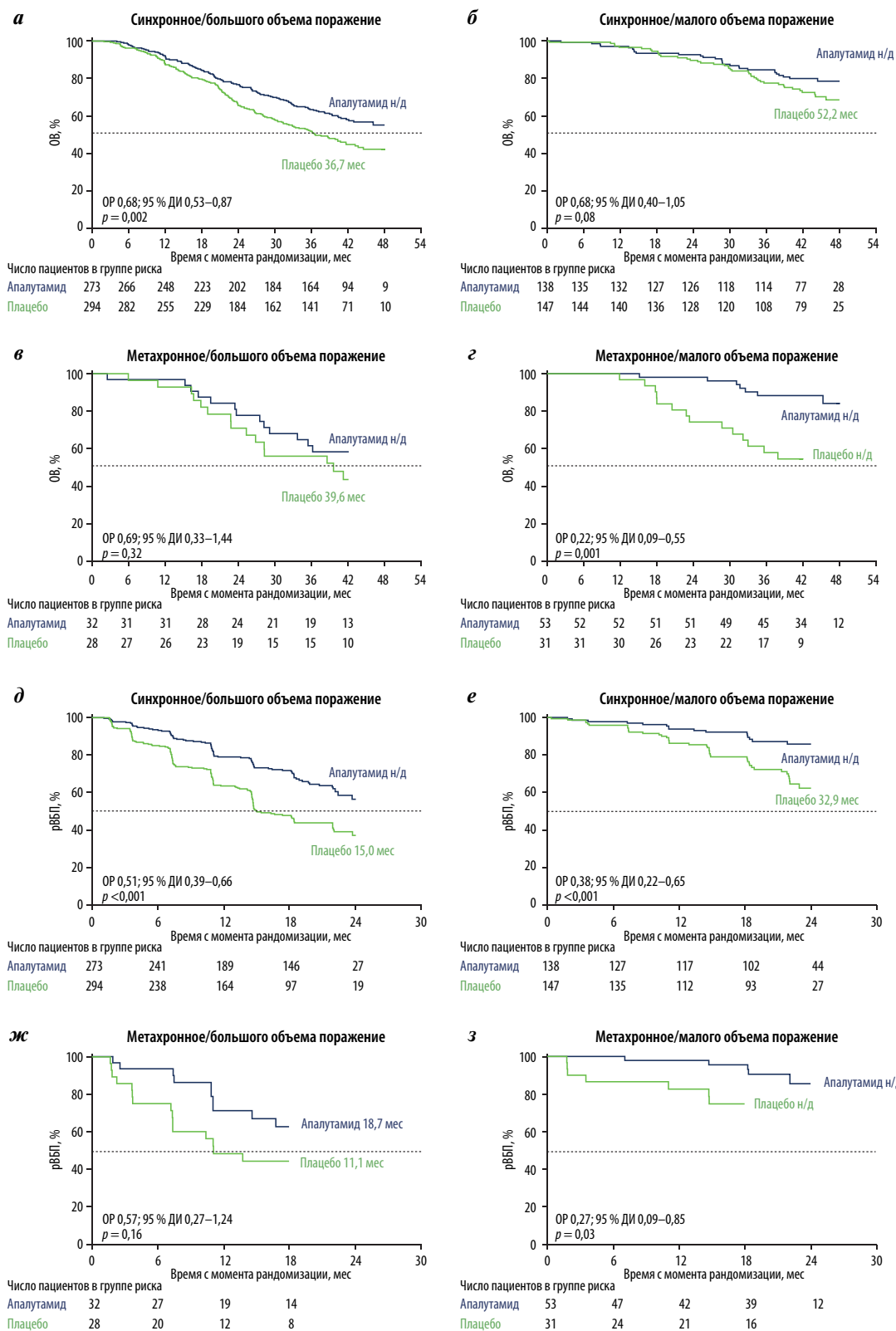


Рис. 1. Эффективность лечения апалутамидом в комбинации с андрогендепривационной терапией у пациентов с различным объемом поражения и временем появления метастазов. Графики Каплана–Майера общей выживаемости (ОБ) (а–г) и рентгенологической выживаемости без прогрессирования (рВВП) (д–з), а также диаграммы forest plots, демонстрирующие выживаемость без повторного прогрессирования (ВВП2) и время до развития резистентности к кастрации (и), у пациентов с синхронным/большого объема, синхронным/малога объема, метакхронным/большого объема и метакхронным/малога объема поражением. Кривые Каплана–Майера усечены в случаях, когда число подверженных риску пациентов той или иной группы было <5. ОП – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; н/д – не достигнуто

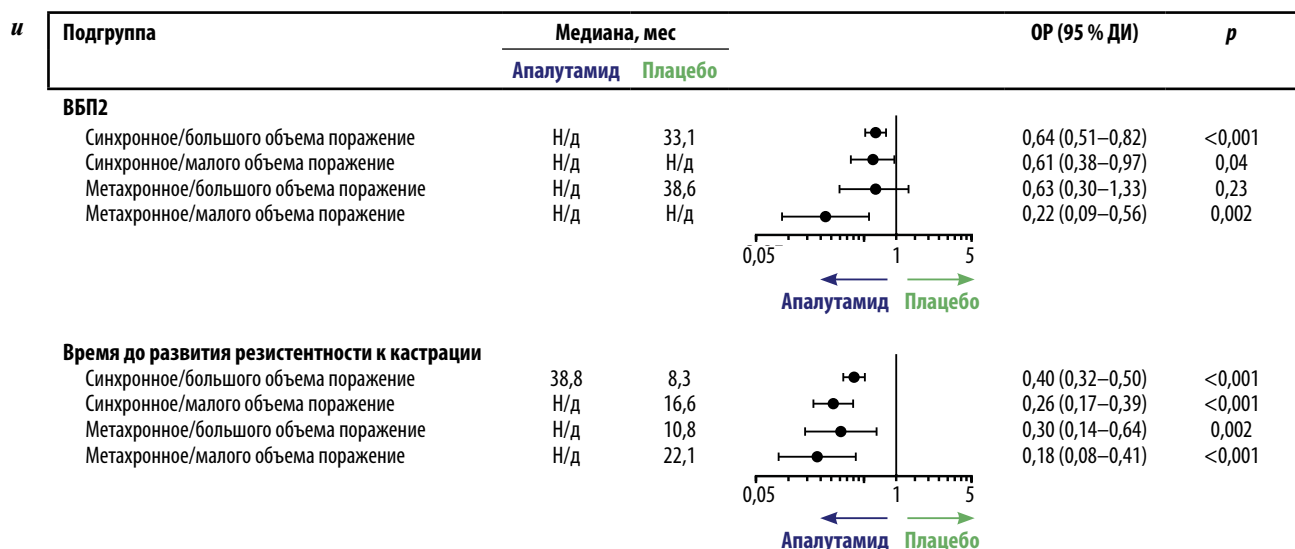


Рис. 1. Окончание

ОР 0,68; 95 % ДИ 0,53–0,87). В этой подгруппе частота событий в отношении ОВ (количество событий среди пациентов в группе риска) у пациентов, получавших апалутамид или плацебо, составила 112/273 (41 %) и 156/294 (53 %) соответственно (табл. S1*). В подгруппе синхронного/малого объема поражения применение апалутамида также увеличило ОВ, однако номинальное значение p составило $>0,05$ (рис. 1, б; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,40–1,05). В этой подгруппе частота событий составила 28/138 (20 %) и 43/147 (29 %) для пациентов, получавших апалутамид или плацебо соответственно (табл. S1*). Эффективность лечения в отношении ОВ была выше при применении апалутамида при номинальном значении $p >0,05$ в подгруппе метахронного/большого объема поражения (рис. 1, в; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,33–1,44) и при $p <0,05$ в подгруппе метахронного/малого объема поражения (рис. 1, г; ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,55). Для пациентов, получавших апалутамид или плацебо, соответствующая частота событий составила 13/32 (41 %) и 15/28 (54 %) в подгруппе метахронного/большого объема поражения, 7/53 (13 %) и 14/31 (45 %) в подгруппе метахронного/малого объема.

Эффект лечения апалутамидом наблюдался несмотря на то, что первую последующую терапию рака предстательной железы получало большее число пациентов, принимавших плацебо (72 % (212/294) в подгруппе синхронного/большого объема поражения, 54 % (80/147) в подгруппе синхронного/малого объема, 75 % (21/28) в подгруппе метахронного/большого объема, 65 % (20/31) в подгруппе метахронного/малого объема), чем пациентов, принимавших апалутамид (56 % (153/273) в подгруппе синхронного/большого объема поражения, 28 % (39/138) в подгруппе синхронного/малого объема, 56 % (18/32) в подгруппе метахронного/большого объема, 43 % (23/53) в подгруппе метахронного/малого объема) (табл. 2).

Улучшение показателей рВБП в целом соответствовало таковому для ОВ. Так, в подгруппах синхронного/большого объема поражения и синхронного/малого объема применение апалутамида увеличило рВБП при номинальном значении $p <0,05$ (рис. 1, д, е; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,39–0,66 и 0,38; 95 % ДИ 0,22–0,65). Преимущество в пользу апалутамида в отношении рВБП при номинальном значении $p >0,05$ наблюдалось в подгруппе метахронного/большого объема поражения (рис. 1, ж; ОР 0,57; 95 % ДИ 0,27–1,24) и при $p <0,05$ в подгруппе метахронного/малого объема (рис. 1, з; ОР 0,27; 95 % ДИ 0,09–0,85). Частота событий в отношении рВБП у пациентов, получавших апалутамид или плацебо, составила 89/273 (33 %) и 151/294 (51 %), 19/138 (14 %) и 45/147 (31 %), 12/32 (38 %) и 15/28 (54 %), 5/53 (9,4 %) и 8/31 (26 %) в подгруппах синхронного/большого объема поражения, синхронного/малого объема, метахронного/большого объема и метахронного/малого объема соответственно (табл. S1*).

Аналогично результатам, полученным по двойным первичным конечным точкам, добавление апалутамида увеличивало ВБП2 (рис. 1, и, рис. S2*) во всех подгруппах при номинальном значении $p <0,05$, кроме подгруппы метахронного/большого объема поражения, и время до развития резистентности к кастрации (см. рис. 1, и, рис. S3*) и прогрессирования по уровню ПСА (рис. S4, А–D*) во всех 4 подгруппах. При добавлении апалутамида также увеличивалась доля пациентов с подтвержденным наилучшим снижением уровня ПСА на ≥ 50 % или с выраженным снижением уровня ПСА на ≥ 90 % или до $\leq 0,2$ нг/мл в любой момент в течение исследования, независимо от стратификации (рис. S5*).

В случаях, когда результаты оценивались в подгруппах, стратифицированных по одному фактору для увеличения количества событий (табл. S1*), улучшение

Таблица 2. Варианты первой последующей терапии рака предстательной железы после прекращения исследуемого лечения, n (%)

Терапия	Синхронное/большого объема поражение		Синхронное/малого объема поражение		Метахронное/большого объема поражение		Метахронное/малого объема поражение	
	Апалутамид + АДТ (n = 273)	Плацебо + АДТ (n = 294)	Апалутамид + АДТ (n = 138)	Плацебо + АДТ (n = 147)	Апалутамид + АДТ (n = 32)	Плацебо + АДТ (n = 28)	Апалутамид + АДТ (n = 53)	Плацебо + АДТ (n = 31)
Число выживших пациентов, прекративших получать лечение, n								
	153	212	39	80	18	21	23	20
Абиратерона ацетат в комбинации с преднизолоном	26 (17)	60 (28)	7 (18)	22 (28)	4 (22)	6 (29)	2 (8,7)	5 (25)
Энзалутамид	11 (7,2)	28 (13)	3 (7,7)	18 (23)	2 (11)	5 (24)	2 (8,7)	4 (20)
Доцетаксел	43 (28)	70 (33)	5 (13)	26 (33)	3 (17)	6 (29)	3 (13)	4 (20)
Кабазитаксел	11 (7,2)	22 (10)	2 (5,1)	7 (8,8)	1 (5,6)	0	1 (4,3)	0
Радий-223	8 (5,2)	13 (6,1)	2 (5,1)	0	1 (5,6)	2 (9,5)	1 (4,3)	1 (5,0)
Сипулейцел-Т	1 (0,7)	3 (1,4)	2 (5,1)	1 (1,3)	0	2 (9,5)	1 (4,3)	1 (5,0)

Примечание. АДТ – андрогендепривационная терапия.

всех показателей при лечении апалутамидом в комбинации с АДТ имело место при номинальных значениях $p < 0,05$ как в подгруппах синхронного и метахронного заболевания (рис. S4, E–F, рис. S6*), так и в подгруппах поражения большого и малого объема по сравнению с АДТ в монорежиме. У получавших апалутамид пациентов подгрупп метахронного заболевания или малого объема поражения наблюдались более высокие показатели ОВ, чем у пациентов подгрупп синхронного заболевания или большого объема поражения (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,39–0,997; $p = 0,046$ и $0,36$; 95 % ДИ 0,25–0,51; $p < 0,001$ соответственно). Аналогичное преимущество выявлено и для других показателей (данные не представлены). Эффективность лечения (апалутамид + АДТ по сравнению с АДТ) в отношении ОВ и рВБП была сопоставима в подгруппах большого и малого объема поражения (эффект взаимодействия $p = 0,262$ и $p = 0,194$ для ОВ и рВБП соответственно) и метахронного/синхронного заболевания (эффект взаимодействия $p = 0,075$ и $p = 0,526$ для ОВ и рВБП соответственно).

Влияние количества и локализации метастазов на исход у пациентов, получавших апалутамид

У получавших апалутамид пациентов с олигометастатическим заболеванием с ≤ 5 только костными метастазами получены наиболее благоприятные результаты в отношении ОВ и других показателей по сравнению с пациентами с полиметастатическим заболеванием,

у которых было либо >5 только костных метастазов, либо >5 костных метастазов и метастазов в других органах, либо ≤ 5 костных метастазов и дополнительные метастазы в других органах (рис. 2). Наихудшие результаты наблюдались у пациентов с полиметастатическим заболеванием, у которых было >5 костных метастазов и метастазы в других локализациях. По сравнению с пациентами с поражением только костей ($n = 289$) у пациентов с костными, висцеральными метастазами и метастазами в других локализациях ($n = 56$), а также у пациентов с костными метастазами и метастазами в других локализациях ($n = 180$) отмечена более короткая ОВ (ОР 2,63; 95 % ДИ 1,68–4,10 и ОР 1,90; 95 % ДИ 1,37–2,63) и рВБП (ОР 3,42; 95 % ДИ 2,10–2,55 и ОР 2,22; 95 % ДИ 1,52–3,25 соответственно; $p < 0,001$ во всех случаях). Подобные результаты наблюдались и в отношении других показателей (данные не представлены).

Показатели у получавших плацебо пациентов соответствовали таковым у пациентов группы апалутамида, за исключением пациентов с ≤ 5 костными метастазами и метастазами в других локализациях, у которых результаты не позволяли сделать окончательные выводы (рис. S8*).

Безопасность

В подгруппе большого объема НЯВЛ, НЯВЛ III–IV степеней тяжести и СНЯ зарегистрированы у 96, 54 и 29 % пациентов группы апалутамида и у 97,

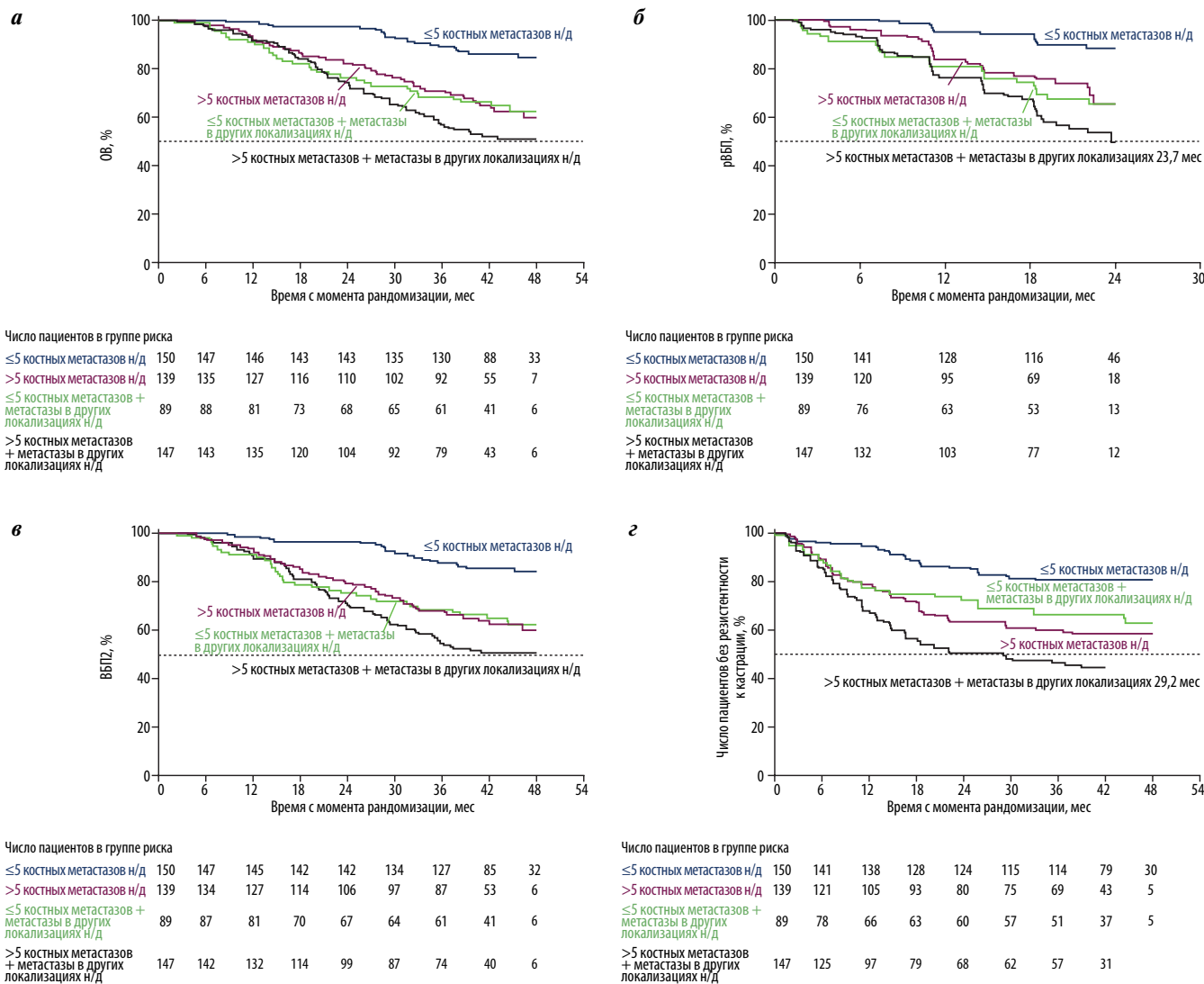


Рис. 2. Влияние олигометастатического и полиметастатического характера заболевания на клинический исход при лечении апалутамидом в комбинации с андрогендепривационной терапией: а — общая выживаемость; б — рентгенологическая выживаемость без прогрессирования; в — выживаемость без повторного прогрессирования; г — время до развития резистентности к кастрации. Кривые усечены в случаях, когда число подверженных риску пациентов той или иной группы было <5. Н/д — не достигнуто

47 и 22 % пациентов группы плацебо; в подгруппе поражения малого объема — у 99, 43 и 30 % и у 96, 33 и 21 % пациентов соответственно. Аналогичная частота НЯВЛ, НЯВЛ III–IV степеней тяжести, СНЯ и представляющих интерес НЯВЛ наблюдалась в обеих группах лечения в подгруппах метакронного и синхронного заболевания, за исключением того, что падения и переломы чаще отмечались в подгруппе метакронного, чем синхронного заболевания. Кумулятивная частота НЯВЛ III–IV степеней тяжести (рис. 3) и серьезных НЯВЛ (данные не представлены) оказалась сопоставимой в группах лечения независимо от объема поражения и наличия метастазов на момент постановки диагноза.

Обсуждение

В исследовании TITAN добавление апалутамида к АДТ привело к улучшению клинических показателей в общей популяции пациентов [22, 23]. Запланированные и post hoc анализы результатов исследования TITAN у пациентов с МКЧРПЖ подтверждают пользу от применения апалутамида во всех клинико-прогностических подгруппах с различными характеристиками заболевания, определенными на основе объема поражения, времени появления метастазов и количества метастазов. Также при применении апалутамида наблюдались выраженное снижение уровня ПСА и стабильная эффективность при любом исходе

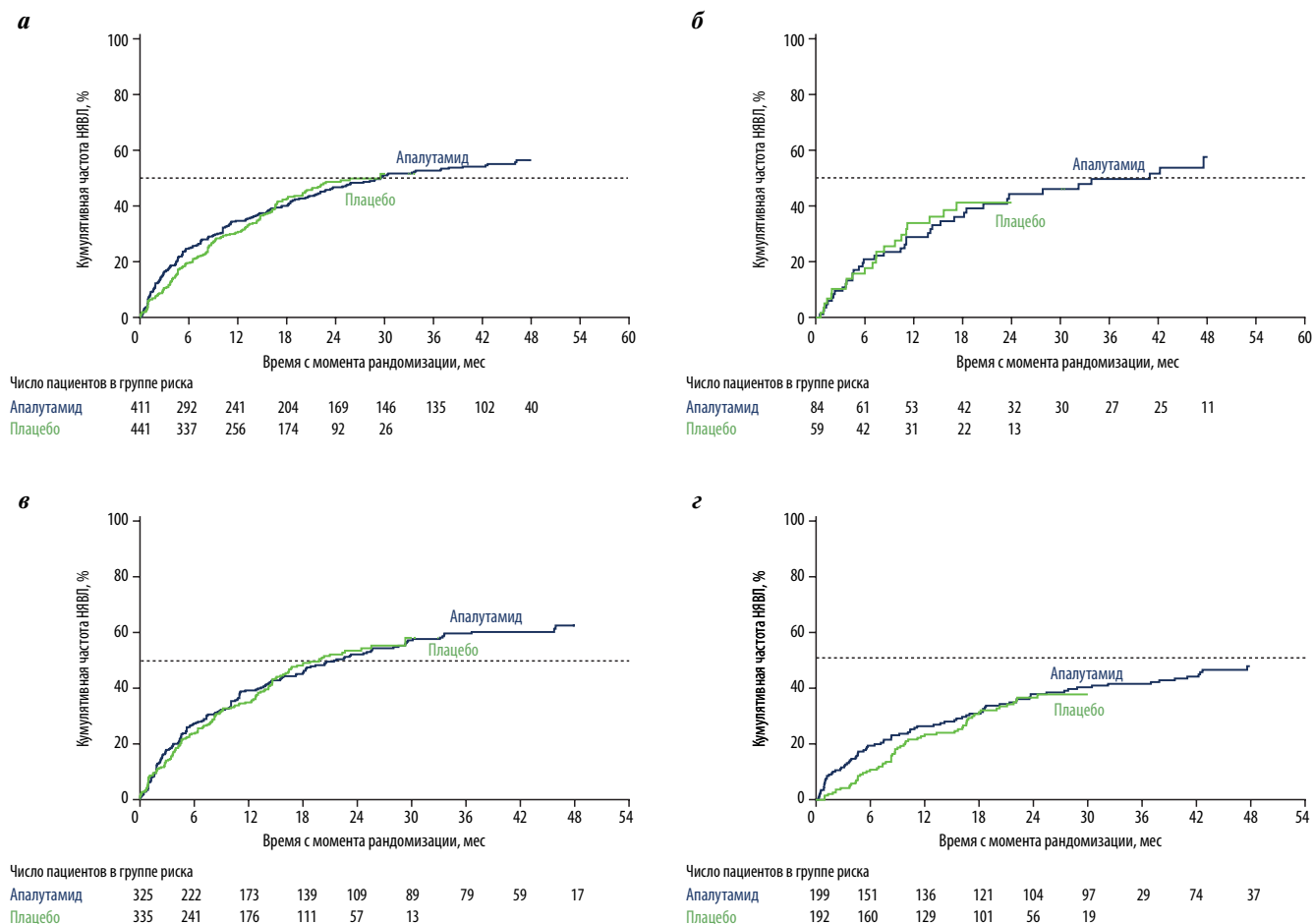


Рис. 3. Кумулятивная частота нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (НЯВЛ), III–IV степени тяжести в группах лечения апалутамидом в комбинации с андрогендепривационной терапией и плацебо в комбинации с андрогендепривационной терапией в исследовании TITAN: а – синхронное заболевание; б – метастатическое заболевание; в – поражение большого объема; г – поражение малого объема

независимо от объема поражения и времени появления метастазов. Несмотря на то что наибольшая польза от применения апалутамида в комбинации с АДТ отмечена у пациентов с малым объемом метастатического поражения или метастатическим характером заболевания, пациенты других подгрупп, в том числе с синхронным/большим объемом поражения (подгруппа неблагоприятного прогноза при применении только АДТ [1]), также получили пользу от использования апалутамида в комбинации с АДТ. Наши данные согласуются с тем, что у большинства пациентов в исследовании TITAN наблюдалось выраженное снижение уровня ПСА, что коррелировало с улучшением долгосрочных результатов [28–30]. Профиль безопасности апалутамида независимо от подгруппы соответствовал представленному ранее [22, 23]. Эти данные говорят в пользу эффективности и безопасности интенсификации лечения апалутамидом в разных популяциях пациентов с мКЧРПЖ.

Наблюдалось улучшение клинических показателей в отношении расчетного ОР в пользу апалутамида

во всех подгруппах, несмотря на то что номинальные значения p для ОВ, рВБП и ВБП2 в подгруппе метастатического/большого объема поражения или для ОВ в подгруппе синхронного/малого объема поражения составили $>0,05$. Ввиду небольшого числа пациентов и событий в этих подгруппах статистическая мощность была снижена, потому заключения в отношении этих подгрупп нуждаются в подтверждении в исследованиях на большей выборке с более длительным периодом наблюдения. Однако значения ОР для ОВ в подгруппах метастатического/большого объема поражения и синхронного/малого объема были схожи с таковыми в подгруппе синхронного/большого объема поражения, что подтверждает преимущество в этих 3 подгруппах. Отсутствие влияния большого/малого объема поражения, а также синхронного/метастатического характера заболевания также подтверждает эффективность лечения апалутамидом.

В подобных анализах подгрупп в исследовании ARCHES оценивалась эффективность энзалутамида

и АДТ при мКЧРПЖ [10, 11, 31]. Эти анализы также показали, что по сравнению с АДТ в монорежиме добавление энзалутамида увеличивает рВБП и улучшает показатели по другим вторичным конечным точкам независимо от объема поражения, олигометастатического/полиметастатического, метакронного/синхронного заболевания, а также характера метастатического распространения.

Предлагаемые для пациентов с мКЧРПЖ схемы лечения зависят от тяжести заболевания, и связанные с ней риски все еще изучаются. Среди 4 подгрупп, стратифицированных по времени появления метастазов и объему поражения, наименьший риск смерти или развития резистентности к кастрации наблюдался у пациентов с мКЧРПЖ с метакронным/малого объема поражения, а наибольший – у пациентов с синхронным/большого объема [1]. У пациентов подгруппы метакронного/малого объема поражения не получена польза от двухкомпонентного лечения доцетакселом и АДТ по сравнению с АДТ в монорежиме [19], однако такая польза отмечена при применении энзалутамида + АДТ по сравнению с комбинацией нестероидных антиандрогенов и АДТ. Стоит отметить, что такое преимущество наблюдалось и у пациентов в исследовании ENZAMET [3, 21], из которых примерно половина одновременно получали доцетаксел в рамках стандартного лечения [3, 21, 32]. Нами наблюдалась эффективность лечения комбинацией апалутамида с АДТ по сравнению с АДТ в монорежиме при номинальном двустороннем $p < 0,05$ во всех подгруппах малого объема поражения, в том числе с метакронным или синхронным характером.

Двух- и трехкомпонентное комбинированное лечение доцетакселом и АДТ и ингибитором синтеза андрогенов представляется наиболее эффективным в подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом (с большим объемом поражения). Метаанализ исследований доцетаксела и АДТ показал, что эффективность доцетаксела выше при большом объеме поражения и распространенности заболевания (которая определяются более высокой стадией T) и (в меньшей степени) при синхронных метастазах [19]. В настоящее время на основании результатов исследований PEACE-1 и ARASENS пациентам с мКЧРПЖ, подходящих для терапии доцетакселом, рекомендуется трехкомпонентное лечение с включением доцетаксела, АДТ и абиратерона ацетата + преднизолона или доцетаксела, АДТ и даролутамида [4, 33, 34]. Однако еще предстоит определить популяции пациентов, которые получают пользу от такой трехкомпонентной терапии. Обновленный анализ подгрупп исследования ARASENS не показал значимого увеличения ОВ в подгруппе метакронного/большого объема поражения при трехкомпонентном лечении [20]. Нами наблюдалась эффективность лечения апалутамидом на основании

ОР и значений p в подгруппе синхронного/большого объема поражения по всем оцениваемым конечным точкам. Эффективность трехкомпонентного лечения апалутамидом, доцетакселом и АДТ, возможно, будет рассмотрена в дальнейших исследованиях, тем не менее нами было продемонстрировано, что ОВ и другие клинические показатели как в общей, так и в выбранной по принципу «случай–контроль» популяции исследования TITAN, а также в субпопуляции с поражением большого объема были схожими независимо от предшествующего лечения доцетакселом [35]. Поскольку подгруппа синхронного/большого объема поражения составляла 91 % (40/44) популяции с поражением большого объема, вероятно, аналогичные результаты в этой подгруппе будут наблюдаться и в случае предшествующего лечения доцетакселом. Необходима проспективная оценка, чтобы понять, обеспечивает ли одновременный прием доцетаксела дополнительную пользу по сравнению с апалутамидом и АДТ.

К ограничениям данного исследования можно отнести ретроспективный характер некоторых анализов, относительно малые размеры ряда подгрупп, а также сравнительно непродолжительный период наблюдения за подгруппой синхронного/малого объема поражения, в которой прогноз был более благоприятным. Все это ограничивает возможности интерпретации. Метастатическая нагрузка определялась только с помощью традиционных методов визуализации, возможно, применение более чувствительных методов повлияло бы на результаты. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие проспективные анализы больших групп пациентов.

Заключение

Настоящий анализ данных показал, что у пациентов с мКЧРПЖ апалутамид в комбинации с АДТ приводит к устойчивой длительной пользе независимо от стратификации по объему поражения, синхронному или метакронному появлению метастазов или по сочетанию обоих факторов. Среди пациентов, принимающих апалутамид, наибольшую пользу согласно ОР получили пациенты с поражением малого объема или метакронными метастазами, чем пациенты с поражением большого объема или синхронными метастазами. Однако у пациентов с синхронными метастазами/большим объемом поражения добавление апалутамида к АДТ также привело к значительному увеличению выживаемости и улучшению других клинических показателей по сравнению с АДТ в монорежиме. Полученные результаты согласуются с благоприятным профилем соотношения пользы и риска, присущим апалутамиду при лечении мКЧРПЖ, что подтверждает эффективность и безопасность раннего лечения во всех подгруппах пациентов с мКЧРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Francini E., Gray K.P., Xie W. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018;78(12):889–95. DOI: 10.1002/pros.23645
2. Gillissen S., Attard G., Beer T.M. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.012
3. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Overall survival of men with metachronous metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with enzalutamide and androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2021;80(3):275–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.016
4. Fizazi K., Foulon S., Carles J. et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695–707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
5. Gillissen S., Armstrong A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2021. *Eur Urol* 2022;82(1):115–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.04.002
6. Bossi A., Foulon S., Maldonado X. et al. Prostate irradiation in men with *de novo*, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2 × 2 design. Presented at: 2023 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA; 2023.
7. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
8. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A.A. et al. The efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES. *Eur Urol* 2023;84(2):229–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.002
9. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (M0 at diagnosis) or *de novo* mHSPC (M1 at diagnosis): post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2021;40(Suppl.6):115. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.115
10. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A. et al. The efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) on bone oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: a post hoc analysis of ARCHES. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):5071. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5071
11. Azad A., Villers A., Alekseev B. et al. Efficacy of enzalutamide (ENZA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in men with *de novo* (M1) metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) versus progression to mHSPC (M0): post hoc analysis of the phase III ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.6):102. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.102
12. Armstrong A.J., Azad A.A., Iguchi T. et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(15):1616–22. DOI: 10.1200/JCO.22.00193
13. Azad A.A., Armstrong A.J., Alcaraz A. et al. Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022;25(2):274–82. DOI: 10.1038/s41391-021-00436-y
14. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H. et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73(6):847–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.02.001
15. Gravis G., Boher J.M., Joly F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.005
16. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase, respectively III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
17. Tripathi A., Chen Y.H., Jarrard D.F. et al. Eight-year survival rates by baseline prognostic groups in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): an analysis from the ECOG-ACRIN 3805 (CHAARTED) trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):5081. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5081
18. Vale C.L., Fisher D., Godolphin P. et al. Defining more precisely the effects of docetaxel plus ADT for men with mHSPC: meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):5070. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5070
19. Vale C.L., Fisher D.J., Godolphin P.J. et al. Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2023;24(7):783–97. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00230-9
20. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol* 2023;JCO2300041. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
21. Sweeney C.J., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(4):323–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3
22. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
23. Chi K.N., Chowdhury S., Bjartell A. et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39(20):2294–303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488
24. Bjartell A., Agarwal N., Karsh L. et al. Relationships of sites and burden of metastases with long-term outcomes and molecular subtypes in TITAN. *Abstr MP24-08. J Urol* 2021;206(Suppl.3):e414–5. DOI: 10.1097/JU.0000000000002015.08
25. Bjartell A., Ye D., Agarwal N. et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: outcomes in patients (pts) with *de novo* (D1) mCSPC vs. progression to mCSPC after localized disease (D0) at diagnosis. *Eur Urol Open Sci* 2020;19(Suppl.2):e863. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)33159-1
26. Chowdhury S., Bjartell A., Merseburger A.S. et al. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): outcomes in high-volume (HV) and low-volume (LV) disease from the titan final analysis (FA). *Eur Urol* 2021;79(Suppl.1):S1180–1. DOI: 10.1016/S0302-2838(21)01220-3
27. Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487

28. Chi K.N., Saad F., Chowdhury S. et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in patients (pts) with advanced prostate cancer treated with apalutamide: results from the TITAN and SPARTAN studies. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):5541. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5541
29. Chowdhury C., Bjartell A., Agarwal N. et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer in TITAN: prognostic importance of prostate-specific antigen responses. *J Urol* 2020;203(4S):e250. DOI: 10.1097/JU.0000000000000844.011
30. Chowdhury S., Bjartell A., Agarwal N. et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol* 2023;34(5):477–85. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.02.009
31. Armstrong A.J., Shore N.D., Szmulewitz R.Z. et al. Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. *J Urol* 2021;205(5):1361–71. DOI: 10.1097/JU.0000000000001568
32. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
33. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. Version 1. 2023-September 16, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed 15th November 2022).
34. Smith M.R., Hussain M., Saad F. et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
35. Chi K.N., Merseburger A.S., Ozguroglu M. et al. The effect of prior docetaxel (DOC) treatment on efficacy and safety of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) from TITAN. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.6):89. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.089

Доступность данных

Политика обмена исследовательскими данными, принятая в фармацевтических компаниях Janssen группы компаний Johnson & Johnson, доступна по адресу <https://www.janssen.com/clinical-trials/transparency>. Как отмечается на этом сайте, запросы о предоставлении данных исследования можно подать на сайте Йельского проекта по открытым данным (Yale Open Data Access) по адресу <http://yoda.yale.edu>.

Благодарность

Авторы выражают благодарность пациентам, их родственникам, а также исследователям, координаторам, членам исследовательской группы и медицинскому персоналу. Данная работа была написана при содействии кандидата наук Ларисы Беловой (Parexel) и при финансовой поддержке Janssen Global Services, LLC.

Вклад авторов по системе CRediT

A.S. Merseburger, N. Agarwal, L.I. Karsh, A.J. Pereira de Santana Gomes, Á. Juárez Soto, R.W. Given, H. Uemura, S. Chowdhury, K.N. Chi, A. Bjartell: разработка концепции исследования, сбор материала, контроль за проведением исследования, написание текста статьи, редактирование статьи; A. Bhaumik: разработка концепции исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи, редактирование статьи; F. Lefresne, S.D. Brookman-May, S.A. McCarthy: разработка концепции исследования, сбор материала, обеспечение ресурсов, контроль за проведением исследования, написание текста статьи, редактирование статьи; S.D. Mundle: разработка концепции исследования, сбор материала, написание текста статьи, редактирование статьи.

Конфликт интересов

A.S. Merseburger является консультантом и советником в Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, EUSAPharm, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Teva, Pfizer, Roche и Takeda; лектором/выступающим, получал гонорары от Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda и Teva; является участником клинических и иных исследований в Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, EUSAPharm, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda и Teva. N. Agarwal является консультантом и советником в Astellas, AstraZeneca, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Clovis, Eisai, Eli Lilly, EMD Serono, Exelixis, Foundation Medicine, Genentech, Gilead, Janssen, Merck, MEI Pharma, Nektar, Novartis, Pfizer, Pharmacyclics и Seattle Genetics; получал финансирование исследований для учреждения от Astellas, AstraZeneca, Bavarian Nordic, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Celldex, Clovis, Eisai, Eli Lilly, EMD Serono, Exelixis, Genentech, Gilead, Glaxo Smith Kline, Immunomedics, Janssen, Medivation, Merck, Nektar, New Link Genetics, Novartis, Pfizer, Prometheus, Rexahn, Roche, Sanofi, Seattle Genetics, Takeda и Tracoon. L.I. Karsh является консультантом и советником в 3D Biopsy, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Dendreon, Ferring, Janssen, Pfizer и Vaxiion; участвует в бюро докладчиков Astellas, Bayer, Janssen, Pfizer и Clovis; получал гонорары от Astellas, Bayer, Janssen, Pfizer и Dendreon; владеет акциями или иными формами участия в Swan Valley Medical; получал финансирование исследований от Astellas, AstraZeneca, Bayer, BioXcel Therapeutics, Bristol Meyers Squibb, BU Optics, CUSP, Dendreon, Epizyme, Exact Sciences, Ferring, FKD, Genetech/Roche, GenomeDx, Genomic Health, Janssen, Merck, Muovant, Nucleix, OncoCell MDx, Pfizer, Pharmtech/Very, Precision Med и QED; получал оплату расходов на транспорт, проживание и текущих расходов от Astellas, Bayer, Dendreon, Janssen и Pfizer. A.J. Pereira de Santana Gomes является консультантом и советником в Janssen Oncology; участвует в бюро докладчиков Astellas Pharma, Bayer и Janssen Oncology; получал финансирование исследований от Bayer, Janssen Oncology, MSD Oncology и Roche. Á. Juárez Soto является консультантом и советником в Astellas, Bayer и Janssen; участником собраний/лектором в Astellas, Bayer и Janssen; исследователем в Bayer и Janssen; участником клинических исследований в Janssen. R.W. Given участвует в бюро докладчиков Bayer, Janssen и Muovant; участвует в клинических исследованиях в Bayer и Janssen. H. Uemura является консультантом и советником в AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Ono/BMS и Sanofi; участником собраний/лектором в Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Novartis, Ono/BMS, Pfizer и Takeda; исследователем в Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Ono/BMS, Pfizer, Sanofi, Taiho и Takeda; участником клинических исследований в Bayer, Janssen, MSD и Ono/BMS. S. Chowdhury является консультантом и советником в Astellas Pharma, Bayer, BeiGene, Clovis, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis и Sanofi; получал финансирование (собственных) исследований от Clovis; получал гонорары от Astellas Pharma, Bayer, BeiGene, Clovis, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis и Sanofi. K.N. Chi является консультантом и советником в Janssen, Astellas, Essa, Sanofi, Bayer, Roche, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Merck, Bristol Myers Squibb и Point Pharma; получал финансирование исследований для учреждения от Janssen, Astellas и Sanofi; получал гонорары от Janssen, Astellas, Bayer, AstraZeneca, Merck и Pfizer.

A. Bjartell является консультантом и советником в Astellas и Bayer; членом совета директоров/должностным лицом/доверенным управляющим в Glactone Pharma и LIDDS Pharma; участником собраний/лектором в Astellas, AstraZeneca, Bayer, Incyte, Ipsen, Janssen и Merck; участником клинических исследований в Astellas, Ferring и Janssen; владеет акциями в Glactone Pharma, LIDDS Pharma и WntResearch.

A. Bhaumik, F. Lefresne, S.D. Brookman-May, S.D. Mundle, S.A. McCarthy являются сотрудниками Janssen Research & Development и могут владеть акциями Johnson & Johnson. A. Bhaumik также заявляет о владении акциями AbbVie.

Финансирование

Исследование проведено при поддержке компании Janssen Research & Development.

Представители спонсора (компания Janssen Research & Development) принимали участие в разработке и проведении исследования, сборе, контроле, анализе и интерпретации данных, а также в написании и редактировании текста статьи. Все авторы имели доступ к данным, участвовали в написании статьи при участии спонсора (Janssen), пересмотре и одобрении финальной версии текста статьи, а также приняли решение представить его для публикации.

Декларация о представлении для публикации

Результаты исследования частично были представлены на конгрессах Европейской ассоциации урологов EAU20 и EAU21 и на Американской ассоциации урологов AUA21.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы для данной статьи можно найти онлайн по ссылке [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(23\)00392-1/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(23)00392-1/fulltext).

Статья поступила: 27.01.2024. Принята к публикации: 13.03.2024.

Article submitted: 27.01.2024. Accepted for publication: 13.03.2024.

Phytosanitary products from agriculture associated with the development of bladder cancer among farm owners and farm workers: a systematic review

N. Belcaid¹, I. Dassar², A. Abdellaoui¹, M. Taleb¹

¹Engineering, Electrochemistry, Modeling and Environment Laboratory; Faculty of Sciences Dhar El Mahraz; Sidi Mohamed Ben Abdellah University; Fez, Morocco;

²Ministry of Agriculture, Maritime Fisheries, Rural Development and Water and Forests; Morocco

Contacts: Nouredine Belcaid drbelcaidnouredine@gmail.com

Context. Increased bladder cancer prevalence among farm owners and farm workers has been linked to high use of phytosanitary agents in agricultural activities. These results suggested that exposure to phytosanitary products and the risk of bladder cancer may be related.

Objective. Examining the connection between phytosanitary products and the risk of bladder cancer was the goal of the current systematic review and meta-analysis.

Methods. Through PubMed, Scopus, Science Direct, and Web of Science, a thorough literature searches of works updated to 2022 was carried out. The estimates of odd ratio (OR) with 95 % confidence intervals for the highest versus the lowest exposure to pesticide were compiled using fixed- or random-effect models. A prevalence meta-analysis was performed using Cochrane Revman Software.

Results. According to the pooled OR estimates, exposure to phytosanitary conditions was linked to a higher risk of bladder cancer (OR 1.59; 95 % confidence interval 0.51–5.02). Results in the cohort and case–control groups both showed a connection.

Conclusion. According to the majority of studies, exposure to phytosanitary agents and the risk of bladder cancer are directly correlated. According to certain research, smoking may increase the risk of bladder cancer.

Keywords: bladder cancer, phytosanitary product, smoking, farm-owner, farm-worker, malignant tumor, insecticide, pesticide, fungicides, aromatic amines, polycyclic aromatic hydrocarbons, chemical exposure

For citation: Belcaid N., Dassar I., Abdellaoui A., Taleb M. Phytosanitary products from agriculture associated with the development of bladder cancer among farm owners and farm workers: a systematic review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):94–102. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-94-102>

Фитосанитарные продукты, ассоциированные с риском развития рака мочевого пузыря у работников сельскохозяйственных предприятий: систематический обзор

N. Belcaid¹, I. Dassar², A. Abdellaoui¹, M. Taleb¹

¹Engineering, Electrochemistry, Modeling and Environment Laboratory; Faculty of Sciences Dhar El Mahraz; Sidi Mohamed Ben Abdellah University; Fez, Morocco;

²Ministry of Agriculture, Maritime Fisheries, Rural Development and Water and Forests; Morocco

Контакты: Nouredine Belcaid drbelcaidnouredine@gmail.com

Введение. В последние годы наблюдается рост выявляемости рака мочевого пузыря у работников сельскохозяйственных предприятий, отмеченный также с широким использованием фитосанитарных продуктов в агрокультурной деятельности. Предположительно, существует связь между воздействием фитосанитарных продуктов и риском развития рака мочевого пузыря.

Цель – провести систематический обзор литературы и метаанализ в целях изучения взаимосвязи между фитосанитарными продуктами и риском развития рака мочевого пузыря.

Методы. Проведен поиск статей, опубликованных до 2022 г. включительно, в базах данных PubMed, Scopus, Science Direct и Web of Science. Оценку отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами для самого

высокого и низкого уровней контакта с пестицидами проводили с использованием моделей с фиксированными и случайными эффектами. Метаанализ частоты встречаемости выполнен с помощью программного обеспечения Cochrane Revman.

Результаты. Согласно объединенным оценкам ОШ, контакт с фитосанитарными продуктами был связан с повышенным риском рака мочевого пузыря (ОШ 1,59; 95 % ДИ 0,51–5,02). Результаты в когортных группах и группах «случай–контроль» показали наличие ассоциации.

Заключение. Согласно данным большинства исследований, взаимодействие с фитосанитарными агентами напрямую коррелирует с повышенным риском развития рака мочевого пузыря. Результаты некоторых исследований показывают, что курение может повышать этот риск.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, фитосанитарный продукт, курение, владелец ферм, сельскохозяйственный рабочий, злокачественная опухоль, инсектицид, пестицид, фунгициды, ароматические амины, полициклические ароматические углеводороды, химическое воздействие

Для цитирования: Belcaid N., Dassar I., Abdellaoui A., Taleb M. Фитосанитарные продукты, ассоциированные с риском развития рака мочевого пузыря у работников сельскохозяйственных предприятий: систематический обзор. Онкоурология 2024;20(1):94–102. (На англ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-94-102>

Research question

Numerous pieces of evidence from earlier years have shown that bladder cancer and phytosanitary products may be related. Evaluation of the link between bladder cancer and phytosanitary products was the goal of the recent meta-analysis and systematic review.

The current analysis research question was set up using the PICO approach.

Population – bladder cancer patients.

Intervention – no intervention.

Comparison – no comparison.

Outcome – exposure-related danger of bladder cancer to phytosanitary products from agriculture.

Question: What is the relationship between exposure to phytosanitary products from agriculture and risk of bladder cancer?

Introduction

A condition known as cancer is a situation where a small percentage of body cells grow out of control and invade other physical regions and out of it cancerous tumors or malignant tumors exist [1]. Cancer can appear almost anywhere in one of the billions of cells that comprise the human body [2]. According to world health organization, the tenth most common type of cancer worldwide is bladder cancer. Every year, around 600,000 human beings worldwide are identified as having bladder cancer, and out of those about 200,000 pass away from it [3]. It has been reported by experts that bladder cancer is more prevalent in males than females. For example, between 1997 to 2002 the Canary Islands, a group of islands off the coast of Spain had 338 instances of bladder cancer in males and 202 females per 100,000 people, according to the National Epidemiology Centre [4] and Urinary bladder malignancy is the highest frequent malignancy in males in the United States, compared to women [5]. Apart from gender, in United States,

increased cancer mortality among farmers varies by race, and geographic area as well [4].

The most recent epidemiological research connects occupation and environmental biochemical (carcinogens) exposures to approximately 30 different forms of cancer [4]. There has been significant research about the linked danger factors with bladder cancer in farmers, nicotine is the leading danger factor for illness development [4].

The use of insecticides, aromatic amines, or polycyclic aromatic hydrocarbons in the workplace is a substantial significant predictor for bladder cancer. Indeed, numerous jobs involving chemical exposure, such as farming and other jobs involving pesticide exposure, appear to be significant risk factors [4].

Because of the potentially hazardous substances (eg, phytosanitary products, solvents, paints, and engine exhaust) farmers are exposed to, the occurrence of bladder cancer among farmers has been studied. A non-statistically significant increase in risk is also considered among women who live in a household with agricultural laborers, because these women are more likely to be exposed to pesticide and other pollutant residues brought home on the farmers' clothes or shoes, as well, through their customary responsibilities for cleaning the clothes and house [6]. Furthermore, agriculturalists and their families reside in neighborhoods close to where they work, exposing family members to additional hazards such as dirty air and poisoned food or drink [6].

Meta-analysis is seen as a useful tool for signifying trends that may not be visible in a solo study. As a result, brief separate studies boosts confidence in the findings. We are aware of no meta-analysis has previously been published on the correlation between phytosanitary products from agriculture and the jeopardy of bladder cancer. The current study sought to objectively assess the relationship between phytosanitary products from agriculture and the danger of bladder cancer by synthesizing the findings of previously published case–control and cohort studies.

Methods

Literature exploration

The following databases were consulted for literature: PubMed, Scopus, Science direct and Web of science for articles evaluating bladder cancer patients associated with phytosanitary products from agriculture until October 2022. In order to create search strings, the selected words and phrases or keywords used were: “pesticides” OR “fungicides” OR “insecticides” AND “bladder cancer” in Title Abstract Keyword.

Search strategy

Using a standardized form, two reviewers separately browsed the following databases’ titles and summaries: PubMed, EMBASE databases, Scopus, Science direct, articles on the Web of Science were looked up and evaluating bladder cancer patients associated with phytosanitary products from agriculture until 2022. In order to create search strings, the selected words and phrases or keywords used were: “pesticides” OR “fungicides” OR “insecticides” AND “bladder cancer” in Title Abstract Keyword.

Eligibility criteria and study selection

Cohort studies, intervention studies, case–control studies, random-controlled trials, and cross-sectional studies were among the study categories that were all eligible to be considered in the evaluation. There weren’t any limitations on the location of studies. All studies related to phytosanitary products from agriculture allied with the growth of bladder cancer among farm owners and farm workers were included in the research. The titles and abstracts of the selected publications were rapidly skimmed to see how relevant they were to the research issue. Other criteria observed were:

- the complete article can be accessed in English authorship;
- published between 1990 and 2022 in a peer-reviewed journal;
- owners and employees of farms participated in the survey;
- only studies involving human participants were allowed;
- studies that presented the full results.

For this systematic review, many exclusion standards were established, including the following:

- duplicates, abstract-only, not for publication or peer review;
- articles from wikis and encyclopedias, case studies, review articles, opinion essays, and systematic reviews;
- studies using non English language.

Talk with a third reviewer who acted as an arbiter helped the reviewers come to an agreement when they couldn’t. Cross references between the chosen studies and pertinent papers were examined. Independently reading the entire texts of the remaining articles, they were graded. Any disagreements among the authors on the articles were resolved throughout the article selection and data extraction phase.

Extraction of data

Using a standardized form (Microsoft Excel), the two reviewers’ separately extracted data. When the data from the evaluated papers were available, the following factors were noted: study design, the nation in which the study was aromatic, sample size, features of the control group, exposure and outcomes, and findings.

Quality assessment

Depending on the type of study that was accessible, the danger of bias was evaluated. The threat of bias in non-randomized studies of intervention (ROBINS-I) instrument was used to assess the risk of bias because there were no randomized-controlled trials on this subject. Participant recruitment for the study, categorization of interventions, deviations from intended interventions, missing data, measurement of outcomes, and choice of the stated results are all included. The possibility of bias brought on by confounding circumstances (lack of knowledge on pacifier kind, beginning and ending of habit, initial malocclusion), and presence of digital or object sucking) is also included. Each included study was rated individually by the reviewers, and any disagreements were settled through consultation between them.

Data synthesis

Using the Cochrane Review Manager Software, a meta-analysis of the various sub-group data gathered from the chosen studies was carried out. This meta-analysis employed a random-effects model to account for the heterogeneity between studies because different studies’ research designs and measuring periods varied, the summary measurements were combined and visualized as forest plots. The review calculated the level of heterogeneity using the I^2 statistic. In order to ensure that the included studies were highly homogeneous, a level of heterogeneity 25 % was acceptable. The distribution of the studies’ results’ symmetry was evaluated using a funnel plot. A sensitivity analysis was also done to identify any possible sources of heterogeneity.

Results

Study selection

A literature searches from e-databases turned up 3618 papers. One hundred and twenty-seven studies from Scopus, 1809 from Science Direct, 106 from Web of Science, and 1576 from PubMed. Due to duplication, a total of 237 records were eliminated. The remaining 3381 studies were submitted for titles and abstract screening and a total 3306 publications were omitted at this stage. The next step was full-text reading which looked into 75 articles. After full text read, 67 articles were eliminated. Of the 67 articles eliminated 24 were reviews, 36 did not report the desired outcome and 7 were removed due to lack of full text. Finally, 8 studies were available for inclusion and these studies are [4, 5, 7–12].

The study selection procedure is summarized in Fig. 1.

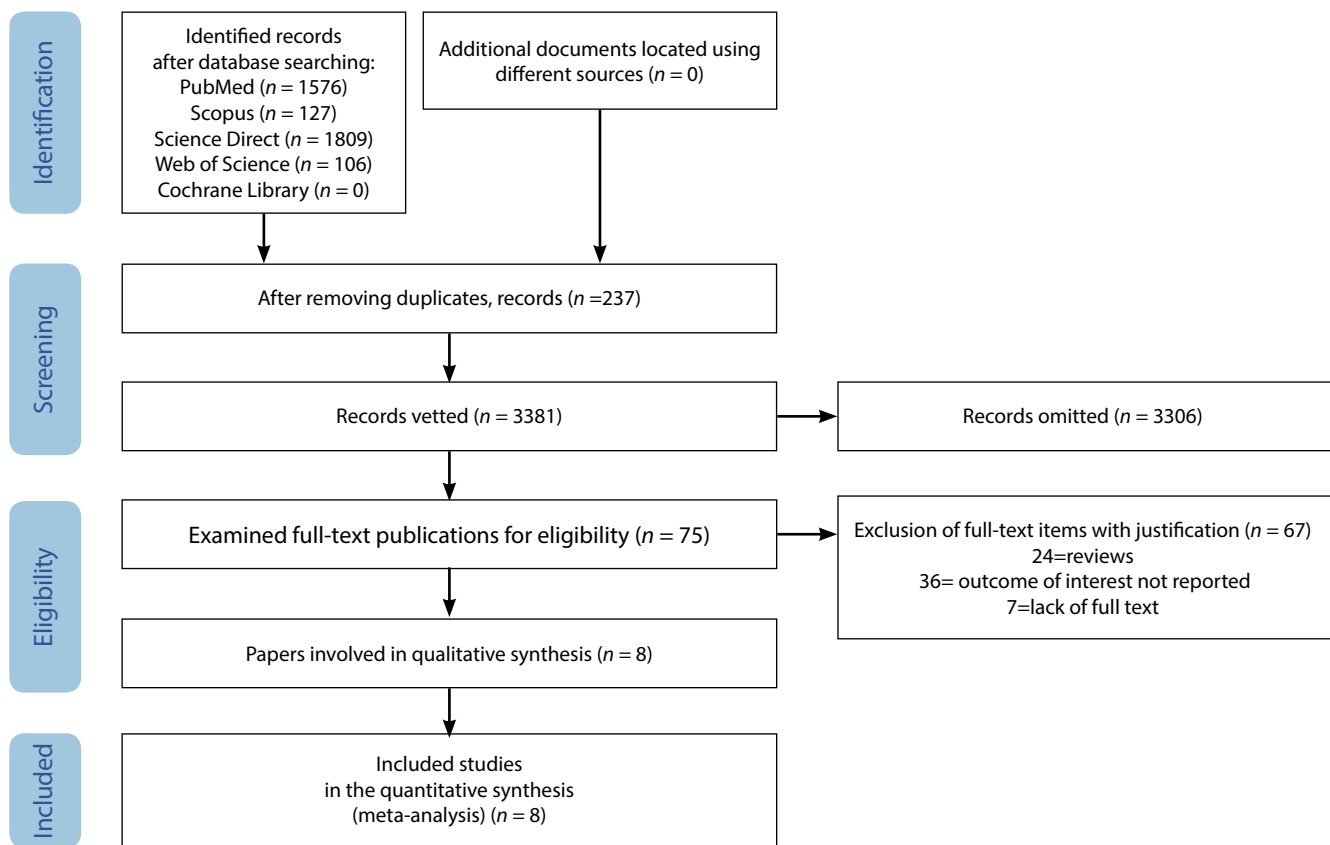


Fig. 1. PRISMA flow diagram for the study selection process

Characteristics of included studies

All of these articles were published between 1993 to 2022. The size of the sample in these research varied from 341 to 839 947 with a total of 992 350 participants. They were all adults of various ages. Among the 8 studies, 7 were case–control studies, and 1 was a cohort study. Table 1 gives a summary of the eight studies encompassed in the analysis.

Quality assessment results

Table 2 depicts the pre-, during-, and post-intervention domains of the ROBINS-I may be subject to bias judgments. Two studies [6, 9] were found to have a high risk of bias, whereas five of the non-randomized studies [4, 5, 7, 10, 11] were at moderate risk of bias and one case–control study [8] was found to have a low risk of bias.

Meta-analysis

Incidence of bladder cancer due to phytosanitary products

This analysis's quantitative data comes from eight studies [4–9, 11, 12]. When evaluating the results from bladder cancer prevalence, the overall total of members was 997 350, 969 875 in the phytosanitary products group and 27 475

in the non-phytosaniatory group. The prevalence rates of bladder cancer were 62 % in the phytosanitary products group vs. 5.5 % in the non-phytosaniatory products group.

It made use of a random-effect model. The calculated odd ratio (OR) was 1.59 with 95 % confidence interval (CI) 0.51–5.02 ($p = 0.43$). The collected research showed significant heterogeneity of $p < 0.00001$ and $I^2 = 99\%$. The overall results showed that phytosanitary products is linked with the growth of bladder cancer among farm workers and farm owners. These findings, however, are statistically insignificant. Fig. 2 shows a forest plot that gives a summary of the results of this analysis.

Publication bias

The standard error of each study is plotted against the average effect size in the funnel plot below to highlight how variable each study is (Fig. 3). Because studies were scattered more asymmetrically around the mean, visual analysis of the funnel plot revealed that there was publication bias or small study bias. The publication bias might have been caused by insignificant findings, small effect size, and/or unfavorable outcomes.

Table 1. Featured studies' characteristics

Author	Year of study	Study design	Country	Total sample size	Age of participants	Male participants	Findings
S. Amr et al.	2014	Case-control	Egypt	1834	45–65 years	1834	Bladder cancer risk was dose-dependently increased by pesticide exposure, according to our findings (the odds increased with the length of exposure)
A. Cassidy et al.	2009	Case-control	Texas	1208	35–74 years	928	This analysis shows that urinary bladder cancer risk has increased for jobs that were previously considered at risk. Workers in a number of occupations and industrial groupings are much more likely to develop urinary bladder cancer, especially if they have worked there for 10 years or more
S. Amr et al.	2013	Case-control	Egypt	4456	Not specified	3594	Egyptians were more likely to get bladder cancer due to farming-related occupational and environmental exposures
M. Boulanger et al.	2017	Cohort study	French	148 051	53–76 years	82 700	Our research raises the possibility that there is a connection between farming, especially greenhouse farming, the growing of field vegetables, and bladder cancer
S.S. Jackson et al.	2016	Case-control	Egypt	1167	19–80 years	0	Living with an agricultural worker, as defined by non-occupational exposure to agricultural employment, among Egyptian women who are married, bladder cancer incidence has increased
L.D. Boada et al.	2015	Case-control	Spain	346	50–80 years	288	The role of genes encoding xenobiotic-metabolizing enzymes in bladder cancer is confirmed by these findings, which add to the evidence for gene-environment connections between organochlorine pesticides and the disease
F. Forastiere et al.	1993	Case-control	Italy	341	35–80 years	Not specified	According to the study, stomach cancer is on the rise while bladder cancer fatality rates are generally low among farmers in central Italy
J.F. Viel, B. Challier	1995	Case-control	French	839 947	35–74 years	Not specified	Given that vines are largely concentrated in Southern France, these findings may help to explain the French south-north gradient in bladder cancer. They also increase the body of indication suggesting that pesticides in grapes cause bladder cancer mortality among farmers

Table 2. Uses the ROBINS-I method to determine whether any included research may be biased

Study	Confounding	Selection of participants	Sorting of intervention	Deviance from intended	Missing data	Dimension of outcome	Choice of conveyed result	Overall
S. Amr et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
A Cassidy et al., 2009	Low	—	Low	Moderate	Low	Moderate	Moderate	Moderate
S. Amr et al., 2013	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
M. Boulanger et al., 2017	Serious	Serious	Low	Low	Moderate	Low	Moderate	Serious
S.S. Jackson et al., 2016	Serious	Low	Low	Moderate	low	Moderate	Moderate	Serious
L.D. Boada et al., 2015	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
F. Forastiere et al., 1993	Low	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
J.F. Viel, B. Challier, 1995	Low	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate

Note. Low compared to a well-conducted randomized trial. Moderately sound for a non-randomized study, but insufficient to compare to a rigorous randomized trial. Serious is far too complicated to produce any good evidence on the impacts of action. The greatest amount of bias ever detected in any domain is equivalent to the overall bias risk.

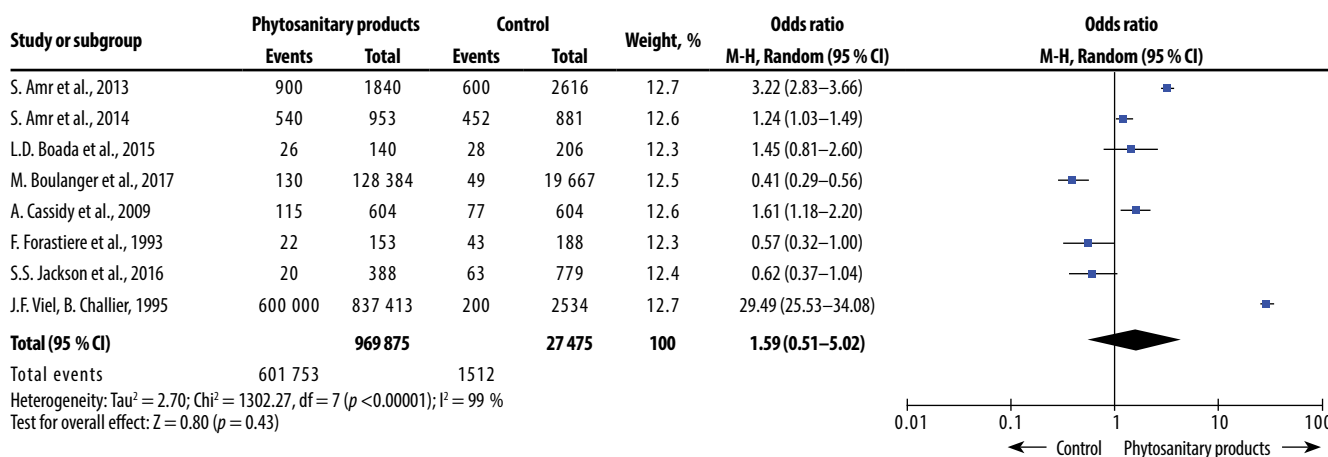


Fig. 2. The forest plot of phytosanitary products from agriculture associated with the development of bladder cancer among farm owners and farm workers. CI – confidence interval

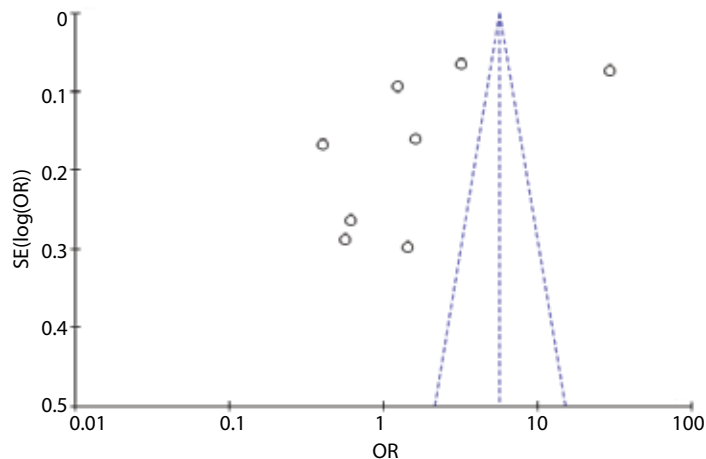


Fig. 3. Analysis of a funnel plot for publication bias. OR – odds ratio

Sensitivity analysis

From the forest plot, the heterogeneity of the pooled effect of all studies included was high as shown by $I^2 = 99\%$. Using “eyeball” test, the variability was clearly displayed and this affirmed the reported figure of I^2 . The need to find out the reason behind high heterogeneity arose. To see how deleting single study at a time affected the aggregate effect, the sensitivity examination was done. One study [4] after being deleted, the heterogeneity lessened from 99 % to 97 %, this shows it had the potential for extraordinary values. The calculated OR, changed to 1.06 with 95 % CI 0.57–1.96 ($p = 0.86$).

Studies were gradually removed and examined, another study [5] was discarded and the variability reduced as I^2 changed from 97 % to 90 %, the calculated OR, changed to 0.87 with 95 % CI 0.54–1.4 ($p = 0.56$). The two studies show substantial significant influence on the pooled heterogeneity. Different studies were removed but not much effect on I^2 could be noticed. When third study by M. Boulanger et al. was removed I^2 drastically changed from 90 % to 76 %, the calculated OR became 1.05 with 95 % CI 0.74–1.5 ($p = 0.79$) [9]. In both instances the results didn't differ significantly with the ones obtained in the main analysis meaning the high heterogeneity have significant impact on the findings.

Discussion

This systematic review and meta-analysis assessed the association of phytosanitary products from agriculture with the development of bladder cancer among farm owners and farm workers. According to the findings from most of the studies that passed the inclusion criteria, there is a direct correlation between phytosanitary products from agriculture and bladder cancer. Some studies showed that phytosanitary products is not only the danger of bladder cancer, there is other contributing factors to the danger of bladder cancer including tobacco smoking, older age and genetic composition. The findings from the study conducted showed that compared to people that have never been exposed to phytosanitary products before, those that were exposed a long period had high chances of developing bladder cancer, so long as other factors remain constant.

There were very few studies that focused exclusively on types of bladder cancer; most of them looked into all types without specificity. According to the findings, the risk of bladder cancer generally was higher as the exposure increased. The findings suggest that there may be a correlation between gender, type of phytosanitary products and threat of bladder cancer. The data also proposes that the relationship may be more pronounced in men compared to women; this may also be affected by the fact that conventionally, heavy smokers are mostly male and also they engage in farming more than women, therefore, the assumption may hold.

In terms of the most impactful type of phytosanitary products that is linked with risk of bladder cancer is pesticides,

most of the studies proposed that pesticides increase the risk more significantly. There may be a statistically significant correlation between the type of phytosanitary products and the risk of bladder cancer.

The statistical analysis justified that indeed the bladder cancer can be caused by phytosanitary products which include pesticides, fungicides, herbicides and insecticides (OR 1.59; 95 % CI 0.51–5.02).

Most of the studies focused on pesticides and not whole phytosanitary products, this could be a source of bias.

It was clear that even those who do not smoke but exposed to the chemicals from agriculture are at risk of bladder cancer. Countries that engage in agriculture as one of the main economic activities (Egypt, France, Spain, Italy) are at risk of bladder cancer nevertheless care can be taken while conducting their business.

Because there were no randomized controlled trials, assessing the relationship between agricultural phytosanitary products and the growth of bladder cancer, we had to incorporate non-randomized, in this review, we included case–control and cohort studies.

There was no research done to reduce the effects that confounding factors might have. Then it will of use to take this into consideration while analyzing the findings of the meta-analysis.

Limitations of the study

The examination of within-study confounders was severely constrained in the studies that met the qualifying requirements for exposure to phytosanitary products and the risk of bladder cancer by allowing only certain research designs while excluding others. Additionally, the studies that met the eligibility requirements had a moderately high degree of variability; the heterogeneity to variations in the length of follow-up and different aspects of focus such as age, gender, and smoking among others. Unfortunately, there were very few studies that exclusively looked into the different types of bladder cancer. Upcoming studies should consider reducing the scope of research to focus on a particular type of bladder cancer such as urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma; most of them have not been exclusively researched in terms of their association with phytosanitary products.

Some studies concluded that the relationship between phytosanitary products and bladder cancer may be strong in men compared to their women counterparts; in such cases, the varied circumstances are a significant limitation; men are conventionally heavy smokers and work at ranch while women are mostly light smokers and concentrate in house work. Such a fact should be taken into account when carrying out a study.

The absence of several research design types was one of the most glaring flaws in the execution of this meta-analysis. 7 out of 8 included studies were of type case–control, only 1 was a cohort study.

Another drawback may be the size of the study population, which was over 150,000 participants in some included studies but only 341 in others [10]. The statistical heterogeneity was high, as manifested by variability of the intervention effect being evaluated in different studies. The small number of papers that matched the inclusion requirements might have contributed.

All of the constraints had a harmful effect on the validity of the results and the whole quality of the study. Future studies investigating the connection between phytosanitary products and the danger of bladder cancer will be built on the results of the current systematic review. Future research should consider more clinical aspects of the association such as predictive factors.

Conclusion

The papers that were part of the present systematic review and meta-analysis all provided information on the

relationship between bladder cancer risk and phytosanitary products.

It was clear that phytosanitary products raised the incidence of bladder cancer. The link between bladder cancer and various agricultural and general use of these products was stronger in never smokers, highlighting the difficulty in understanding the effect of additional exposures on malignancies brought on by smoking.

Few researchers have investigated whether phytosanitary chemicals, which easily go via the bladder, could be threat features for bladder cancer as farmers have high incidences of the disease than the general population.

Our findings show that phytosanitary products exposure might be an underappreciated danger feature in bladder carcinogenesis. Future research should include precise phytosanitary products information on specific active components, as well as studies that look at risks, regardless of smoking status.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NHS Choices. Overview. Bladder cancer. Published 2019. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/>
2. National Cancer Institute. What Is Cancer? National Cancer Institute. Published May 5, 2021. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
3. World Health Organization. Cancer. Who.int. Published July 12, 2019. Available at: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
4. Boada L.D., Henríquez-Hernández L.A., Zumbado M. et al. Organochlorine pesticides exposure and bladder cancer: evaluation from a gene-environment perspective in a hospital-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *J Agromedicine* 2015;21(1):34–42. DOI: 10.1080/1059924x.2015.1106374
5. Cassidy A., Wang W., Wu X., Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC Cancer* 2009;9(1):443. DOI: 10.1186/1471-2407-9-443
6. Jackson S.S., St. George D.M., Loffredo C.A., Amr S. Nonoccupational exposure to agricultural work and risk of urinary bladder cancer among Egyptian women. *Arch Environ Occup Health* 2016;72(3):166–72. DOI: 10.1080/19338244.2016.1169155
7. Amr S., Dawson R., Saleh D.A. et al. Agricultural workers and urinary bladder cancer risk in Egypt. *Arch Environ Occup Health* 2013;69(1):3–10. DOI: 10.1080/19338244.2012.719556
8. Amr S., Dawson R., Saleh D.A. et al. Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. *Arch Environ Occup Health* 2014;70(1):19–26. DOI: 10.1080/19338244.2013.853646
9. Boulanger M., Tual S., Lemarchand C. et al. Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the AGRiculture and CANcer cohort. *Int Arch Occup Environ Health* 2017;90(2):169–78. DOI: 10.1007/s00420-016-1182-y
10. Forastiere F., Quercia A., Miceli M. et al. Cancer among farmers in central Italy. *Scand J Work Environ Health* 1993;19(6):382–9. DOI: 10.5271/sjweh.1458
11. Viel J.F., Challier B. Bladder cancer among French farmers: does exposure to pesticides in vineyards play a part? *Occup Environ Med* 1995;52(9):587–92. DOI: 10.1136/oem.52.9.587
12. Knobloch K., Yoon U., Vogt P.M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39(2):91–2. DOI: 10.1016/j.jcms.2010.11.001

Вклад авторов

N. Belcaid: разработка дизайна исследования, разработка теории и выполнение расчетов;
I. Dassar: утверждение аналитических методов, помощь в проведении метаанализа, контроль результатов работы;
A. Abdellaoui: разработка дизайна исследования, утверждение аналитических методов;
M. Taleb: разработка дизайна исследования.

Все авторы обсудили результаты и внесли вклад в окончательную версию статьи.

Authors' contributions

N. Belcaid: conceived the study design, developed the theory and performed the computations;
I. Dassar: reviewed and validated the analytical methods, provided guidance on conducting the meta-analysis and supervised the findings of this work;
A. Abdellaoui: conceived the study design, reviewed and validated the analytical methods;
M. Taleb: conceived the study design.

All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

ORCID of authors

N. Belcaid: <https://orcid.org/0000-0002-0368-5899>

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.

Малоинвазивное лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей: клинический случай

В.В. Протошак, М.В. Паронников, Е.Г. Карпущенко, А.В. Слепцов, П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, Р.В. Новиков
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Владимир Владимирович Протошак protoshakurology@mail.ru

В настоящее время основным способом лечения злокачественных опухолей лоханок почек остается радикальная нефруретерэктомия. Некоторым категориям пациентов при соблюдении ряда факторов возможно выполнение органосохраняющих операций. По данным научных публикаций, показатели рецидивирования и прогрессии опухоли при нерадикальном хирургическом пособии сильно варьируют, а результаты противоречивы. В статье представлен клинический случай органосохраняющего лечения пациента молодого возраста с прогрессирующим течением уротелиального рака.

Ключевые слова: уротелиальный рак, опухоль лоханки, рак мочевого пузыря, рецидив, прогрессия, чрескожная резекция

Для цитирования: Протошак В.В., Паронников М.В., Карпущенко Е.Г. и др. Малоинвазивное лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей: клинический случай. Онкоурология 2024;20(1):103–8.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-103-108>

Minimally invasive treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: clinical case

V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, E.G. Karpushchenko, A.V. Sleptsov, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, R.V. Novikov

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

Contacts: Vladimir Vladimirovich Protoshchak protoshakurology@mail.ru

Currently, the main approach to treatment of malignant tumors of the renal pelvis is radical nephroureterectomy. In some patient categories, organ-sparing surgeries are possible if several criteria are met. According to scientific publications, tumor recurrence and progression rates significantly vary in non-radical surgical treatment, and outcomes are contradictory. The article presents a clinical case of organ-sparing treatment of a young patient with progressive urothelial carcinoma.

Keywords: urothelial carcinoma, tumor of the renal pelvis, bladder cancer, recurrence, progression, transcutaneous resection

For citation: Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Karpushchenko E.G. et al. Minimally invasive treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):103–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-103-108>

Введение

В структуре онкологических заболеваний уротелиальный рак занимает 8-е место [1]. Карцинома верхних мочевыводящих путей (ВМП) встречается довольно редко — до 2 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом опухоли мочевого пузыря выявляются в 10–20 раз чаще, что составляет до 95 % злокачественных новообразований всего мочевого тракта [2]. Важно отметить,

что в 20 % случаев обнаруживается мультифокальное поражение [3]. С учетом того что 2/3 опухолей ВМП на момент выявления инвазивные, «золотым стандартом» лечения остается радикальная нефруретерэктомия (РНУ) [4]. Увеличение доступности компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии для широких слоев населения, а также развитие эндоскопических методов диагностики в настоящее время

позволяют все чаще выявлять небольшие опухоли на ранних стадиях. В связи с относительно редкой встречаемостью уротелиального рака ВМП к принципам лечения последних исторически применены алгоритмы, разработанные для рака мочевого пузыря. Однако современные исследования диктуют необходимость более детального изучения проблемы хирургической тактики при новообразованиях лоханки. Так, в российских клинических рекомендациях пациентов с раком ВМП стратифицируют на группы высокого и низкого риска. Лечение пациентов последней группы может включать эндоскопические методы: трансуретральную лазерную резекцию/вапоризацию опухоли с использованием гибкого уретеронефроскопа или чрескожную биполярную резекцию перкутаным доступом [5].

Приводим клинический случай органосохраняющего лечения пациента с уротелиальным раком ВМП.

Клинический случай

Пациент Л., 44 лет, в ноябре 2021 г. впервые обратился в клинику урологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург) с жалобами на периодическую примесь крови в моче в течение последних 6 мес, боль в поясничной области справа. При обследовании: живот мягкий, безболезненный при пальпации, перитонеальных симптомов нет, поколачивание по поясничной области умеренно болезненное справа. Мочеиспускание самостоятельное, не затруднено, моча незначительно окрашена кровью. При ректальном обследовании обнаружено, что предстательная железа не увеличена, упругоэластической консистенции, безболезненная, без очаговых изменений, срединная бороздка сглажена, основание железы обводится пальцем, слизистая оболочка прямой кишки над железой смещается. Наружные половые органы развиты соответственно возрасту, выделений из уретры нет. Уровень простатического специфического антигена – 1,2 нг/мл. В общем анализе

мочи количество эритроцитов 50–60 в поле зрения. При цитологическом исследовании мочи атипичных клеток не выявлено.

По данным ультразвукового исследования обнаружено образование тканевой экоструктуры размером 28 × 19 мм (рис. 1, а). При КТ органов живота и таза с контрастным усилением определяется мягкотканное образование, субтотально заполняющее лоханку правой почки, не распространяющееся за ее пределы, плотно прилежащее к ее задненижней стенке, с четким бугристым контуром, неправильной формы, размером 16 × 21 × 23 мм, накапливающее контрастное вещество +39...+89 единиц Хаунсфилда (HU) (рис. 1, б). По данным МРТ органов малого таза с контрастным усилением, выполненной факультативно в целях лучшей визуализации тканевого компонента опухоли и оценки ее местного распространения (рис. 1, в), подтверждено наличие васкуляризованного образования лоханки правой почки без прорастания за пределы стенки лоханки почки. Для оценки нижних мочевых путей проведена уретроцистоскопия – данных о наличии опухолевого процесса не получено.

В целях удаления новообразования с последующим определением его морфологического характера в декабре 2021 г. пациенту была выполнена операция – фиброуретеропиелоскопия (рис. 2) с частичной лазерной абляцией новообразования. В ходе операции возникло умеренное кровотечение из опухоли, затрудняющее эндоскопическую визуализацию и, как следствие, не позволившее выполнить ее удаление. Принято решение о проведении щипковой биопсии. Кровотечение купировано применением гемостатических препаратов.

Ранний послеоперационный период осложнился obstructивным (свертки крови) пиелонефритом, что потребовало дренирования правой почки внутренним стентом с назначением парентеральной антибактериальной терапии в течение 7 дней. Гистологическое заключение биопсийного материала: папиллярная уротелиальная кар-

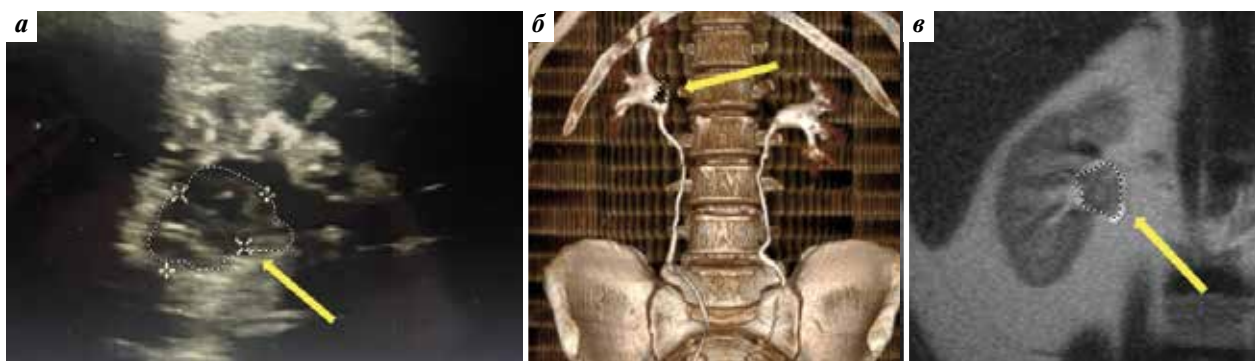


Рис. 1. Лучевые методы обследования: а – ультрасонограмма (стрелкой обозначено образование лоханки); б – компьютерная томограмма, экскреторная фаза (дефект заполнения соответствует новообразованию (стрелка)); в – магнитно-резонансная томограмма (пунктирной линией и стрелкой выделена опухоль лоханки)

Fig. 1. Radiological examinations: а – ultrasound (arrow shows a tumor of the kidney pelvis); б – computed tomography, excretory phase (defect of the filling corresponds to the tumor (arrow)); в – magnetic resonance imaging (dashed line and arrow show a tumor of the kidney pelvis)



Рис. 2. Эндоскопическая картина во время операции фиброуретеропиелоскопии с лазерной абляцией новообразования

Fig. 2. Endoscopic view during flexible ureteropyeloscopy surgery with laser ablation of the tumor

цинома low-grade без инвазии в строму. Установлен диагноз: рак лоханки правой почки pTaN0M0 G1, стадия I.

С учетом молодого возраста пациента, его комплаентности, размера образования около 20 мм, отсутствия признаков инвазии опухоли, низкой степени ее злокачественности в январе 2022 г. больному была выполнена органосохраняющая операция – чрескожная эндоскопическая биполярная резекция опухоли лоханки правой почки с последующей химиотерапией (орошение лоханки раствором доксорубицина 50 мг через нефростому). В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось, нефростома удалена на 3-и сутки.

При контрольном исследовании через 3 мес после оперативного лечения пациент жалоб не предъявлял, гематурии отмечено не было. По данным цитологического исследования мочи, КТ груди, живота, таза (рис. 3, а), МРТ живота (рис. 3, б), фиброуретеропиелоскопии (рис. 3, в) рецидива опухоли лоханки, образований в мочеточнике и мочевом пузыре, а также вторичных изменений не выявлено.

На 6-й месяц обследования не выполнялись в связи с выполнением пациентом служебных обязанностей.

При плановом обследовании через 9 мес после оперативного лечения пациент жалоб также не предъявлял, цитологическое исследование мочи без патологии, по данным лучевых методов обследования (КТ груди, живота, таза, МРТ живота) рецидив опухоли лоханки не выявлен. Однако при выполнении ультразвукового исследования мочевого пузыря обнаружено, а по данным МРТ таза подтверждено новообразование в области устья правого мочеточника (рис. 4, а). В связи с этим пациенту выполнена цистоскопия, при которой выявлены множественные образования по типу «цветной капусты» по задней (n = 3), правой (n = 4) и левой (n = 4) боковым стенкам мочевого пузыря максимальными размерами до 0,5 см (рис. 4, б). Слизистая оболочка мочеточника и лоханки справа по результатам фиброуретеропиелоскопии интактна.

В октябре 2022 г. пациенту была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря с интраоперационной фотодинамической терапией низкоинтенсивным лазерным излучением, внутрипузырной химиотерапией (доксорубицин 50 мг, экспозиция 1 ч). Гистологическое заключение: структуры папиллярного неинвазивного низкодифференцированного (G3) уротелиального (переходно-клеточного) рака высокой степени злокачественности. С учетом стадии pT1 пациенту выполнена повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря с интраоперационной фотодинамической терапией низкоинтенсивным лазерным излучением, внутрипузырной химиотерапией (доксорубицин 50 мг, экспозиция 1 ч). Гистологическое заключение: данных об опухолевом росте не получено. Ранних и поздних послеоперационных осложнений не наблюдалось в обоих случаях.

С декабря 2022 г. по февраль 2023 г. пациенту был проведен индукционный курс внутрипузырной иммунотерапии (имурон-вак 75 мг). В марте 2023 г. по данным КТ, МРТ, цистоуретеропиелогрфии рецидива опухолей лоханки и мочевого пузыря не выявлено. Однако по результатам цитологического исследования мочи выявлены

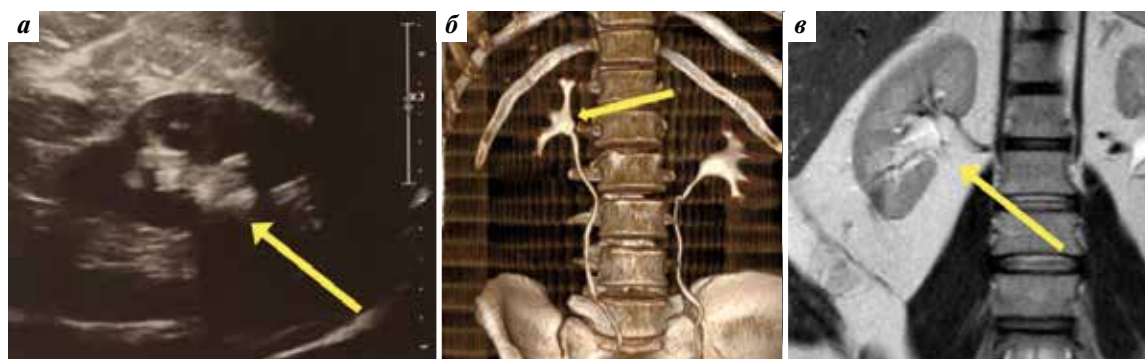


Рис. 3. Контрольное обследование через 3 мес после операции: а – ультразвуковая картина левой почки; б – компьютерная томограмма; в – магнитно-резонансная томограмма. Рецидив опухоли лоханки почки отсутствует (стрелка)

Fig. 3. Control examination 3 months after surgery: а – ultrasound of the left kidney; б – computed tomography; в – magnetic resonance imaging. Recurrence of the tumor is absent (arrow)

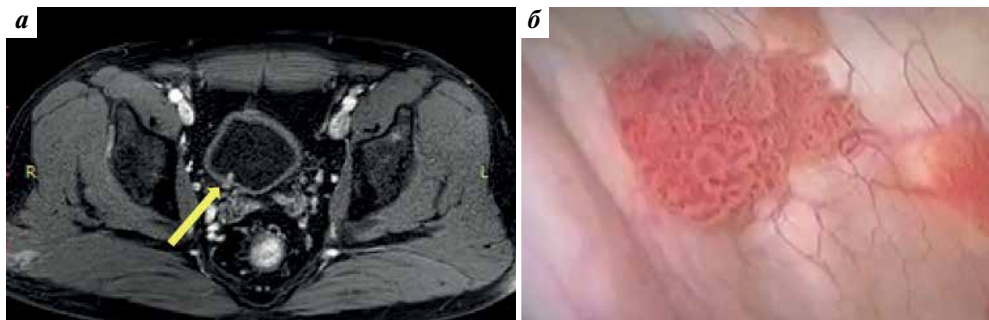


Рис. 4. Контрольное обследование через 9 мес после операции: а – магнитно-резонансная томограмма васкуляризованного образования в области устья правого мочеточника (стрелка); б – эндоскопическая картина образований стенки мочевого пузыря
Fig. 4. Control examination 9 months after surgery: a – magnetic resonance imaging of a vascularized neoplasm near the right ureteral opening (arrow); б – endoscopic view of neoplasms on the bladder wall

атипичные уротелиальные клетки (АУС), что, вероятно, связано с проведением иммунотерапии и требует наблюдения [6].

Обсуждение

Развитие эндоскопического оборудования, в том числе совершенствование техники чрескожной биполярной резекции, выполнение лазерной резекции опухоли единым блоком [7] сделали возможным органосохраняющее лечение злокачественных новообразований ВМП, в частности лоханок почек. Однако отсутствие рандомизированных исследований ограничивает качество стратифицированного протокола лечения, помогающего врачам-урологам определить показания к малоинвазивным вмешательствам с сохранением почки или к РНУ.

В работе Р. Motamedinia и соавт. сообщается о 30-летнем опыте выполнения чрескожной резекции лоханки 141 пациенту с раком лоханки почки. В 79 % случаев была определена стадия pTa/pT1, при этом у 47 % пациентов гистологический вариант был представлен опухолями high-grade. Такие пациенты в подавляющем большинстве случаев имели императивные показания – единственная почка, пожилой возраст, соматический статус. Средний период наблюдения составил 66 мес. Рецидив был выявлен у 35 % пациентов, что потребовало повторных хирургических вмешательств. В 13 % случаев была выполнена РНУ, в 87 % наблюдений удалось сохранить пораженную почку. Важно отметить, что за время наблюдения максимально поздний рецидив был зафиксирован через 116 мес после операции. Результаты исследования показывают возможность выполнения органосохраняющих операций определенным группам пациентов и подчеркивают важность тщательного наблюдения за ними (вплоть до пожизненного), при этом наиболее значимым прогностическим фактором рецидива и прогрессирования рака ВМП является степень риска [8].

В то же время S.M. Lucas и соавт. оценивали эффективность органосохраняющих операций, стандарт-

ной и отсроченной РНУ у пациентов с раком ВМП [9]. В работе показаны сопоставимые результаты (онкоспецифическая и общая выживаемость) малоинвазивных и стандартных радикальных вмешательств с учетом степени риска опухолевого процесса. Проведение отсроченной РНУ в группе пациентов, изначально прооперированных малоинвазивно, при прогрессировании рака ВМП, обусловленного увеличением степени/стадии заболевания, не ухудшало исход лечения.

Стоит отметить, что одним из перспективных направлений неинвазивного скрининга уротелиального рака являются разработка и внедрение в практику мультисенсорных систем анализа мочи [10].

Дискутабельным остается вопрос, как расценивать выявленный через 9 мес рак мочевого пузыря после выполнения органосохраняющего лечения опухолей ВМП. С одной стороны, мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря может являться как следствием физиологического [11] отсева опухолевых клеток посредством тока мочи, так и результатом проведения гибкой уретеропиелоскопии с биопсией или внутреннего стентирования почки [12]. Другой возможной причиной возникновения синхронных или метасинхронных опухолей может служить дефект всего уротелия в целом, а новообразования могут иметь уникальное клональное происхождение и возникать независимо трансформированных уротелиальных клеток-предшественников [13].

В настоящем клиническом случае при выборе хирургической тактики авторы учитывали данные российских рекомендаций онкоурологов, научных публикаций и собственного оперативного опыта. Важное значение также имел молодой возраст, социальный статус и желание пациента. Так, по большинству критериев, исключая размер опухоли, пациента можно было отнести к группе низкого риска. При этом размер опухоли более 20 мм, вероятно, способен обуславливать высокий риск прогрессирования рака ВМП за счет увеличения продолжительности оперативного пособия. Важно отметить, что при изначальном примене-

нии перкутанной техники, не требующей внутреннего стентирования почки, вероятность прогрессирования заболевания могла быть снижена.

Заключение

Клинический пример демонстрирует возможности применения малоинвазивного подхода к лечению больных раком ВМП.

Чрескожная эндоскопическая резекция опухоли лоханки почки может применяться в качестве органосохраняющего лечения при сочетании следующих факторов: онкологические критерии опухоли (низкая степень злокачественности, отсутствие инвазии, небольшой размер новообразования), молодой возраст, наличие императивных показаний (единственная по-

чка, тяжелые сопутствующие заболевания), понимание пациентом ситуации и готовность к длительному наблюдению, наличие необходимого технического оснащения в лечебном учреждении, а также достаточная квалификация хирурга.

Эндоскопическая резекция уротелиальных опухолей, наряду с другими малоинвазивными методами лечения, становится все более актуальным выбором для лечения пациентов с опухолями ВМП, позволяя в 90 % случаев избежать РНУ и сохранить почечную функцию.

В связи с риском поздних рецидивов за пациентами, подвергшимися органосохраняющему лечению, должно быть установлено длительное и крайне внимательное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Bladder Cancer, 2015 Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html> [cited March 6, 2015].
- Cosentino M., Palou J., Gaya J.M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013;31(1):141–5. DOI: 10.1007/s00345-012-0877-2
- Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135
- Roupret M., Siesen T., Birtle A. et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol* 2023;84(1):49–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.013
- Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer, 2016.
- Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Андронов А.С. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей: возможно ли удаление опухоли единым блоком? *Онкоурология* 2022;18(3):123–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-123-127
Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Upper tract urothelial carcinoma: can the tumor be removed en bloc? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):123–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-123-127
- Motamedinia P., Keheila M., Leavitt D.A. et al. The expanded use of percutaneous resection for upper tract urothelial carcinoma: a 30-year comprehensive experience. *J Endourol* 2016;30(3):262–7. DOI: 10.1089/end.2015.0248
- Lucas S.M., Svatek R.S., Olgin G. et al. Conservative management in selected patients with upper tract urothelial carcinoma compares favourably with early radical surgery. *BJU Int* 2008;102(2):172–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07535.x
- Belugina R., Kirsanov D., Protoshchak V. et al. Developing non-invasive bladder cancer screening methodology through potentiometric multisensor urine analysis. *Talanta* 2021;234:122696. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122696
- Habuchi T., Takahashi R., Yamada H. et al. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993;342(8879):1087–8. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92066-3
- Mistretta F.A., Carrion D.M., Nazzani S. et al. Bladder recurrence of primary upper tract urinary carcinoma following nephroureterectomy, and risk of upper urinary tract recurrence after ureteral stent positioning in patients with primary bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2019;71(3):191–200. DOI: 10.23736/S0393-2249.19.03311-3
- Jones T.D., Wang M., Eble J.N. et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2005;11(18):6512–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0891

Вклад авторов

В.В. Протошак, М.В. Паронников: разработка дизайна исследования;
Е.Г. Карпушенко: получение данных для анализа;
А.В. Слепцов: написание текста статьи;
П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, Р.В. Новиков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov: developing the research design;
E.G. Karpushchenko: obtaining data for analysis;
A.V. Sleptsov: article writing;
P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, R.V. Novikov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

М.В. Паронников / M.V. Paronnikov: <https://orcid.org/0009-0005-1762-6100>

Е.Г. Карпушенко / E.G. Karpushchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7464-5926>

А.В. Слепцов / A.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0009-0009-2242-6858>

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

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.

Клинический случай серозной пограничной папиллярной опухоли яичка с овариальной стромой

Е.В. Гребенкин^{1,2}, А.А. Кошмелёв³, П. Моно³, Е.О. Баранова³, П.А. Попов³, Д.П. Атаян³, Д.Г. Пасечник¹, К.А. Павлов^{1,4}, М. Унцеско⁵, И.Е. Шабанова¹, И.Р. Крючков¹, Н.В. Швед¹, А.В. Живов³

¹ООО «ЮНИМ»; Россия, 115419 Москва, ул. Орджоникидзе, 11, стр. 1А;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31;

³АО «Ильинская больница»; Россия, 143421 Московская область, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2;

⁴ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

⁵Telemark Hospital; Norway, 3710 Skien, Ulefossvegen 55

Контакты: Евгений Валерьевич Гребенкин gribenkin_urolog@mail.ru

Серозные опухоли – редкие представители группы негерминогенных опухолей яичка, морфологически сходные с серозными опухолями яичников. Предоперационная диагностика данной опухоли затруднена ввиду отсутствия специфических признаков по данным клинко-инструментальных методов исследования. Гистологическая верификация серозной пограничной опухоли также является непростой задачей и требует проведения дифференциальной диагностики в первую очередь с серозной цистаденокарциномой, которая в отличие от серозной пограничной опухоли может метастазировать и в целом характеризуется худшим прогнозом. Иммуногистохимическое исследование позволяет исключить другие опухоли, имеющие похожее морфологическое строение, включая мезотелиальные опухоли. Ввиду редкой встречаемости серозных опухолей яичка имеется минимальный клинический опыт их лечения во всем мире и до сих пор не достигнуто консенсуса в отношении рекомендаций по их терапии. Выполнение радикальной орхэктомии рекомендовано пациентам с пограничной серозной опухолью.

В статье представлен клинический случай серозной пограничной папиллярной опухоли яичка с обсуждением данной литературы об инструментальных, морфологических и иммуногистохимических характеристиках этой редкой опухоли у мужчин.

Ключевые слова: негерминогенная опухоль яичка, серозная опухоль яичка, серозная пограничная папиллярная опухоль, серозная опухоль яичка с овариальной стромой

Для цитирования: Гребенкин Е.В., Кошмелёв А.А., Моно П. и др. Клинический случай серозной пограничной папиллярной опухоли яичка с овариальной стромой. Онкоурология 2024;20(1):109–115.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-109-115>

Clinical case of testicular serous papillary tumor with ovarian stroma

E.V. Grebenkin^{1,2}, A.A. Koshmelev³, P. Monod³, E.O. Baranova³, P.A. Popov³, D.P. Atayan³, D.G. Pasechnik¹, K.A. Pavlov^{1,4}, M. Untesco⁵, I.E. Shabanova¹, I.R. Kryuchkov¹, N.V. Shved¹, A.V. Zhivov³

¹UNIM; Build. 1A, 11 Ordzhonikidze St., Moscow 115419, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409 Russia;

³Ilyinskaya Hospital; Build. 2, 2 Rublevskoe Predmest'e St., Glukhovo, Moscow Region 143421, Russia;

⁴State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

⁵Telemark Hospital; Ulefossvegen 55, 3710 Skien, Norway

Contacts: Evgeniy Valer'evich Grebenkin gribenkin_urolog@mail.ru

Serous tumors are rare in the group of non-germ cell testicular tumors, and are morphologically similar to serous ovarian tumors. Preoperative diagnosis of this tumor is difficult due to the lack of specific signs according to clinical and instrumental research methods. In turn, histological verification of a serous borderline tumor is also a difficult task and requires differential diagnosis, primarily with serous cystadenocarcinoma, which, unlike a serous borderline tumor, can metastasize and is generally characterized by worse prognosis. Immunohistochemical examination allows to exclude other tumors with a similar morphological structure, including mesothelial tumors. Due to the rare occurrence

of testicular serous tumors, there is minimal clinical experience in the treatment of these tumors worldwide, and there is still no consensus on guidelines for their treatment. Radical orchiectomy is recommended for patients with borderline serous tumors.

This article presents a clinical case of a testicular serous borderline papillary tumor with a discussion of the literature data on the instrumental, morphological, and immunohistochemical characteristics of this rare tumor in men.

Keywords: non-germ cell testicular tumor, testicular serous tumor, serous borderline papillary tumor, testicular serous tumor with ovarian stroma

For citation: Grebenkin E.V., Koshmelev A.A., Monod P. et al. Clinical case of testicular serous papillary tumor with ovarian stroma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):109–15. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-109-115>

Введение

Серозные опухоли — редкие представители группы негерминогенных опухолей яичка, морфологически сходные с серозными опухолями яичников. На сегодняшний день в литературе описано около 100 клинических случаев опухолей яичникового типа у мужчин. Наиболее частой из этой группы является серозная пограничная опухоль, которая представляет собой неинвазивное пролиферативное серозно-эпителиальное новообразование с легкой или умеренной клеточной атипией [1]. Эпителиальные опухоли яичка яичникового типа чаще всего встречаются у мужчин в возрасте 50 лет и старше. Большинство опухолей проявляют себя безболезненным увеличением мошонки или пальпируемым образованием в мошонке, иногда с сопутствующим гидроцеле. Локализация опухоли может быть как интратестикулярной, так и паратестикулярной, причем большинство паратестикулярных опухолей возникают из влагалищной оболочки или тестикуло-эпидидимальной бороздки [2].

Предоперационная диагностика этой опухоли затруднена ввиду отсутствия специфических признаков по данным клинко-инструментальных методов исследования. Однако гистологическая верификация серозной пограничной опухоли также является непростой задачей и требует проведения дифференциальной диагностики в первую очередь с серозной цистаденокарциномой, которая в отличие от серозной пограничной опухоли может метастазировать и в целом характеризуется худшим прогнозом [3]. Пграничная серозная опухоль имеет характерный иммуногистохимический профиль, что позволяет исключить другие опухоли, имеющие похожее морфологическое строение, включая мезотелиальные опухоли.

В статье представлен клинический случай серозной пограничной опухоли яичка с обсуждением данных литературы об инструментальных, морфологических и иммуногистохимических характеристиках этой редкой опухоли у мужчин.

Клинический случай

Пациент, 68 лет, самостоятельно обнаружил увеличение в размере левого яичка, в связи с чем обратился

к урологу. После физикального осмотра было подтверждено наличие неоднородной плотной опухолевой массы в левой половине мошонки. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием (рис. 1). Результат: правое яичко не изменено, левое увеличено до 45 × 42 × 57 мм за счет расположенного центрально интратестикулярного кистозного однокамерного образования, неизменная паренхима яичка оттеснена к периферии и неравномерно истончена от 1 до 8 мм. Кистозное образование, заполненное высокобелковым жидкостным содержимым, с четким неровным контуром, с неравномерно утолщенной капсулой за счет пристеночных геморрагических включений и кальцинатов по внутренней и наружной поверхности. По внутренней поверхности капсулы образования определялись контрастирующиеся солидные узелки: по задней полуокружности размерами до 5 мм, по медиальной полуокружности размерами до 8 мм. Ограничения диффузии в образовании не выявлено. Белочная оболочка яичка сохранена, определялась отчетливо на всем протяжении. Придаток левого яичка не изменен. Отмечалось избыточное скопление гомогенной жидкости в левой половине мошонки между слоями влагалищной оболочки. Увеличения тазовых лимфатических узлов не выявлено.

При лабораторном исследовании уровней онкомаркеров, таких как альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и лактатдегидрогеназа, отклонений от нормы не выявлено.

Пациент был госпитализирован в урологическое отделение Ильинской больницы, где ему выполнена радикальная орхэктомия слева стандартным надпаховым доступом, без технических трудностей. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан через 18 ч после проведения вмешательства под динамическое наблюдение онколога.

Операционный материал поступил в патоморфологическую лабораторию ООО «ЮНИМ». Результат макроскопического исследования: препарат — левое яичко с придатком, оболочками и семенным канатиком, размером 100 × 70 × 50 мм. После вскрытия тонкой прозрачной влагалищной оболочки выделилось 24 мл серозной жидкости. На разрезе в толще паренхимы яичка —

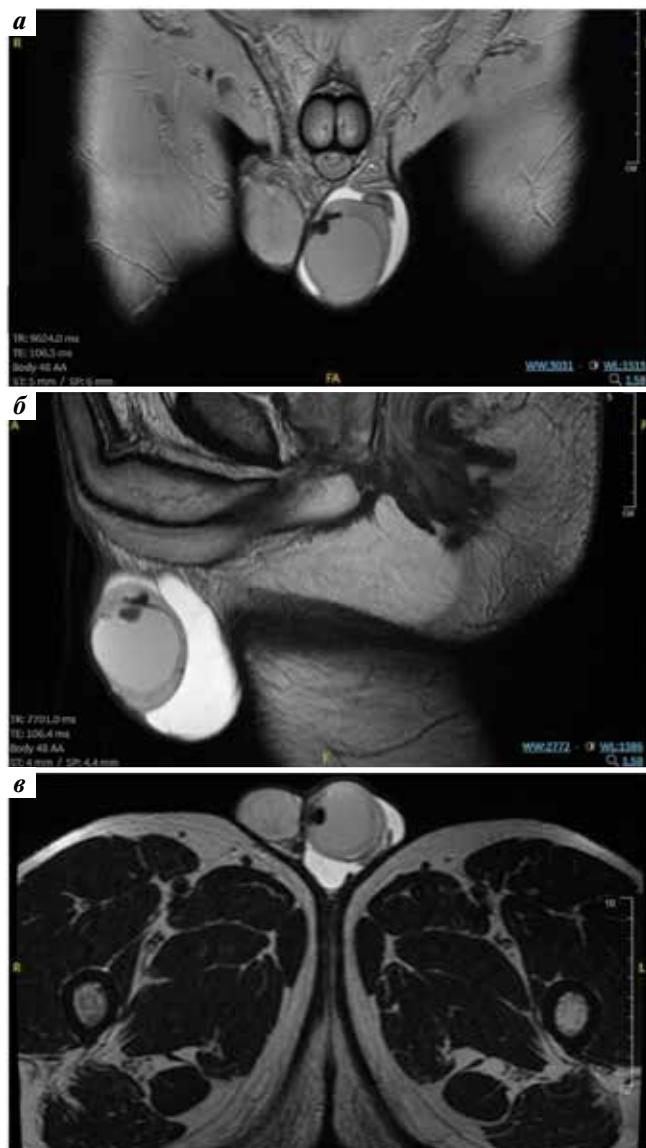


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза с контрастированием: а – фронтальная проекция; б – сагиттальная проекция; в – аксиальная проекция

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvis: a – frontal projection; б – sagittal projection; в – axial projection

кистозное образование размером $45 \times 45 \times 45$ мм, заполненное слизистым содержимым коричневатого цвета (рис. 2). Стенка кисты на большем протяжении гладкая, однако обнаружены очаги с сосочковыми выростами серого цвета максимальным размером 10×7 мм, высотой до 4 мм. Придаток яичка визуально не был вовлечен в опухолевый процесс. Вырезка операционного материала осуществлялась согласно протоколу Колледжа американских патологоанатомов [4].



Рис. 2. Яичко с опухолью (продольный разрез)
Fig. 2. Testis with tumor (longitudinal section)

Выполнена оценка гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (рис. 3, а–в). Опухоль в толще паренхимы яичка представлена кистозным образованием, в просвете которого определяются эозинофильные гомогенные массы с отложениями кристаллов холестерина, а также разрастания сосочковых ветвящихся структур, в основе которых фиброзная строма с гиалинозом и миксоидизацией. Стенки кисты и сосочки выстланы цилиндрическими и кубическими опухолевыми клетками с умеренно выраженным ядерным полиморфизмом, с невысокой митотической активностью (до 3 митозов в 10 больших полях зрения). В стенке кистозного образования определяются очаговые скопления гемосидерофагов, лимфоцитов, гистиоцитов, кристаллов холестерина, кальциатов, а также небольшие кистозные структуры с выстилкой, цитологически аналогичной выстилке в основной опухоли, без десмопластической реакции окружающей овариоподобной стромы. Лимфоваскулярная и периневральная инвазия не обнаружены. Придаток яичка, оболочки яичка, семенной канатик не вовлечены в опухолевый процесс. Край резекции семенного канатика свободен от опухоли.

В целях уточнения гистологического типа опухоли было выполнено иммуногистохимическое исследование (рис. 3, г–м). В клетках опухоли определяются диффузная экспрессия WT1 (клон WT49, Leica), PAX-8 (клон polyclonal, Cell Marque), CK7 (клон RN7, Leica), Estrogen Receptor (клон SP1, Roshe), очаговая экспрессия калретицина (клон CAL6, Leica), отсутствие экспрессии TTF-1 (клон SPT24, Leica), CK20 (клон Ks20.8, Leica), CK5/6 (клон D5-16B4, EpiTomics), подопланина (клон D2-40, Roshe). Индекс пролиферации Ki-67 (клон MM1, Leica) 10 %.

Таким образом, морфологическая картина и результат иммуногистохимического исследования соответствуют серозной пограничной папиллярной опухоли левого яичка с овариальной стромой.

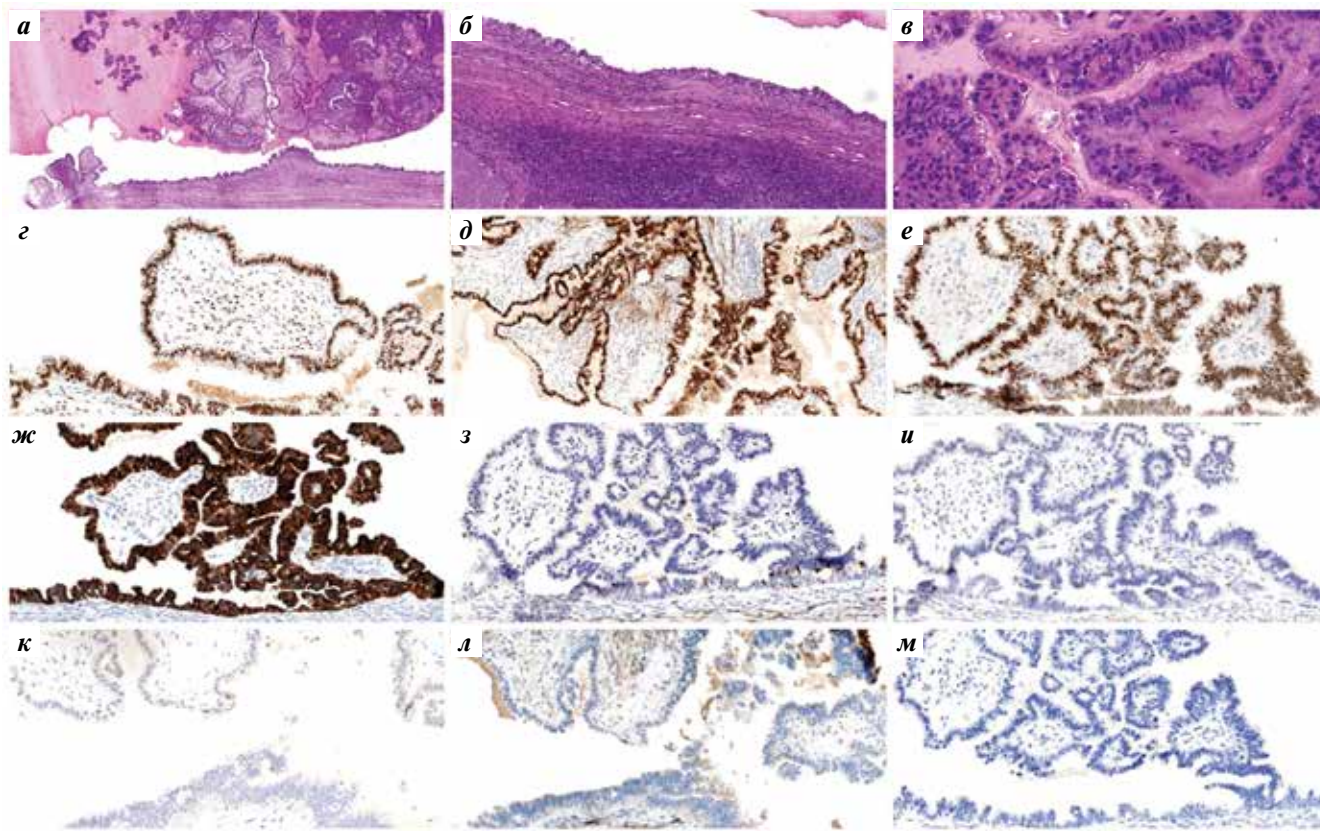


Рис. 3. Результат гистологического исследования опухоли: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; г – диффузное ядерное окрашивание WT1, $\times 200$; д – диффузное ядерное окрашивание PAX-8, $\times 200$; е – диффузное ядерное окрашивание Estrogen Receptor, $\times 200$; ж – диффузное цитоплазматическое окрашивание CK7, $\times 200$; з – очаговое ядерно-цитоплазматическое окрашивание калретирина, $\times 200$; и – отсутствие окрашивания CK20, $\times 200$; к – отсутствие окрашивания CK5/6, $\times 200$; л – отсутствие окрашивания подопланина, $\times 200$; м – отсутствие окрашивания TTF-1, $\times 200$

Fig. 3. Result of histological examination: a – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б – hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; в – hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; г – WT1 diffuse nuclear staining, $\times 200$; д – PAX-8 diffuse nuclear staining, $\times 200$; е – Estrogen Receptor diffuse nuclear staining, $\times 200$; ж – CK7 diffuse cytoplasmic staining, $\times 200$; з – calretinin focal nuclear and cytoplasmic staining, $\times 200$; и – no staining of CK20, $\times 200$; к – no staining of CK5/6, $\times 200$; л – no staining of podoplanin, $\times 200$; м – no staining of TTF-1, $\times 200$

Обсуждение

Серозные опухоли яичка встречаются очень редко. В отличие от таковых опухолей у женщин, у которых серозные карциномы высокой степени злокачественности представляют собой наиболее распространенный тип, у мужчин наиболее распространенным подтипом являются серозные пограничные опухоли [5].

Патогенез серозных опухолей яичка до сих пор остается предметом дискуссии, однако выделяют 2 основные гипотезы, включающие происхождение опухоли из эмбриологических остатков мюллеровых протоков и в результате мюллеровой метаплазии мезотелия влагалищной оболочки [6, 7].

Диагностика серозной пограничной опухоли на дооперационном этапе затруднена. Для данной опухоли не характерны специфические изменения лабораторных показателей, включая повышение уровней АФП и ХГЧ крови, что наблюдается при герминогенных опухолях [8]. Ультразвуковая картина серозной

пограничной опухоли не является специфичной, и может потребоваться применение дополнительных методов визуализации. В работе А. Hsieh и соавт. магнитно-резонансное исследование продемонстрировало гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях с ветвевидным узловым периферическим усилением в серозной пограничной опухоли яичка. При этом авторы отмечают, что семиномы обычно изоинтенсивны на изображениях, взвешенных по протонной плотности, и гипоинтенсивны и однородны на T2-взвешенных изображениях. Несеминозные герминогенные опухоли характеризуются заметной гетерогенностью и переменной интенсивностью как на изображениях, взвешенных по протонной плотности, так и на T2-взвешенных изображениях [8, 9].

С учетом отсутствия убедительных и достоверных признаков серозной пограничной опухоли по данным клинко-инструментальных методов исследования гистологическое исследование является «золотым

стандартом» диагностики этой опухоли. Гистологическое строение серозной пограничной опухоли яичка сходно со строением одноименной опухоли яичника и характеризуется наличием сосочковых структур с неправильным иерархическим ветвлением, выстланных многослойным реснитчатым столбчатым эпителием с клеточной атипией от легкой до умеренной степени, с заметными ядрышками и редкими фигурами митозов. Интратестикулярные опухоли, как правило, имеют кистозное строение, отграничены от окружающей паренхимы фиброзной капсулой и содержат в просвете серозную жидкость [1]. При этом наличие выраженной клеточной атипии, некроза и/или стромальной инвазии свидетельствует в пользу инвазивной серозной карциномы.

Тщательное гистологическое исследование образцов серозной пограничной опухоли имеет важное значение, поскольку наличие инвазии увеличивает вероятность возникновения рецидива и метастазов. В представленном нами случае морфологическое строение опухоли соответствует классическому описанию серозной пограничной опухоли.

В сомнительных случаях иммуногистохимическое исследование позволяет уточнить гистологический тип опухоли и провести дифференциальный диагноз с другими новообразованиями, включая мезотелиальные опухоли. Для серозной пограничной опухоли яичка характерны наличие окрашивания в клетках опухоли таких иммуногистохимических маркеров, как WT1, PAX-8, BerEP4, ER, PR, CA125, CEA, CK5/6 и CK7, а также низкие показатели индекса Ki-67 [1, 7, 10, 11], в то время как в опухолях мезотелиального происхождения определяется окрашивание калретинина, подопланина и тромбомодулина. Также следует включать в дифференциально-диагностический ряд редко встречающуюся аденокарциному сети яичка, для которой не характерны кистозное строение и наличие сосочковых структур.

Протоонкоген *BRAF* кодирует активатор сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), который участвует в росте и дифференцировке тканей. Обнаружено, что мутации, затрагивающие компонент этого пути, наблюдаются более чем в половине пограничных серозных опухолей и серозных карцином низкой степени злокачественности яичников. Для этих же опухолей характерны мутации гена гомолога вирусного онкогена саркомы Кирстена (*KRAS*) [12]. Напротив, в опухолях высокой степени злокачественности обнаруживается мутация *TP53* [13, 14]. Это привело к подразделению серозных опухолей

яичников на группы низкой степени (пограничная серозная опухоль и серозная карцинома низкой степени злокачественности) и высокой степени (серозная карцинома высокой степени злокачественности) злокачественности [13, 15].

D. Cundell и соавт. первыми сообщили об обнаружении мутации *BRAF* в серозной пограничной опухоли яичка; мутация *KRAS* не была выявлена [5]. В исследовании P. Gwiti и соавт. мутации *BRAF* и/или *KRAS* обнаружены в 3 из 7 случаев, что аналогично пропорциям, зарегистрированным при серозных новообразованиях яичников низкой степени злокачественности. В 1 из этих 3 случаев наблюдалась коммутация *BRAF* и *KRAS* [7]. Данные результаты подтверждают роль aberrантной передачи сигналов пути MAPK в патогенезе серозных опухолей яичка низкой степени злокачественности аналогично одноименным опухолям яичников.

Поскольку серозные опухоли яичка и придатка являются крайне редкими, во всем мире имеется минимальный клинический опыт лечения данных опухолей, ввиду чего не достигнуто консенсуса в отношении рекомендаций по их лечению. Выполнение радикальной орхэктомии рекомендовано пациентам с пограничной серозной опухолью. Считается, что данная опухоль характеризуется благоприятным прогнозом. Не было зарегистрировано случаев метастазирования. Однако, учитывая редкую встречаемость этой опухоли у мужчин и, как следствие, невозможность формирования достоверного суждения о ее прогнозе ввиду малого количества зарегистрированных на сегодняшний день во всем мире случаев по данным доступной литературы, необходимо тщательное многолетнее наблюдение за пациентами с серозной пограничной опухолью яичка.

Заключение

Пограничные тестикулярные эпителиальные опухоли яичникового типа являются чрезвычайно редкими и недостаточно изученными. Несмотря на это, нельзя забывать об их возможном инвазивном росте и склонности к рецидиву. Этот факт должен учитываться при дифференциальной диагностике необычных кистозных поражений яичка, мезотелиом или карцином яичка. Иммуногистохимическое исследование следует признать эффективным инструментом в обнаружении данного типа опухолей. Поскольку в имеющихся руководствах нет четких рекомендаций по лечению и ведению пациентов с пограничными тестикулярными опухолями яичникового типа, важно обмениваться опытом их обнаружения и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. WHO Classification of Tumours Series, 5th edn., vol. 8. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022. Available at: <https://publications.iarc.fr/610>.
2. Lin M.S., Ayala A.G., Ro J.Y. Ovarian-type tumors (Mullerian tumors) of the testis: clinicopathologic findings with recent advances. *Ann Urol Oncol* 2019;2(1):36–45. Available at: <https://doi.org/10.32948/auo.2019.03.07>
3. Aravind S., Nayanar S.K., Varadharajaperumal R. et al. High grade serous cystadenocarcinoma of testis—case report of a rare ovarian epithelial type tumour. *J Clin Diagn Res* 2017;11(6):ED13–5. DOI: 10.7860/JCDR/2017/27743.10097
4. Tickoo S.K., Paner G.P., Zhou M. et al. Protocol for the examination of radical orchiectomy specimens from patients with malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the testis. Version: 4.1.0.1.
5. Cundell D., Pawade J., Sohail M., Melegh Z. The V600E *BRAF* mutation in a borderline serous tumour of the testis is genotypic evidence of similarity with its phenotypic ovarian counterpart. *Histopathology* 2015;67(1):142–4. DOI: 10.1111/his.12630
6. Algaba F., Mikuz G., Boccon-Gibod L. et al. Pseudoneoplastic lesions of the testis and paratesticular structures. *Virchows Arch* 2007;451(6):987–97. DOI: 10.1007/s00428-007-0502-8
7. Gwiti P., Vereczkey I., Cundell D. et al. The mutational frequency of *BRAF* and *KRAS* in low-grade serous testicular neoplasms—a case series. *Histopathology* 2017;71(5):686–92. DOI: 10.1111/his.13261
8. Hsieh A., Miller M., He W., Shin D. Serous borderline tumor of the testis and associated magnetic resonance imaging findings. *Urol Case Rep* 2017;14:30–2. DOI: 10.1016/j.eucr.2017.06.007
9. Cassidy F.H., Ishioka K.M., McMahon C.J. et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics* 2010;30(3):665–83. DOI: 10.1148/rg.303095049
10. Bürger T., Schildhaus H.U., Inniger R. et al. Ovarian-type epithelial tumours of the testis: immunohistochemical and molecular analysis of two serous borderline tumours of the testis. *Diagn Pathol* 2015;10:118. DOI: 10.1186/s13000-015-0342-9
11. Fonseca D., Manasa P.L., Sharma R., Giridhar A. Borderline serous papillary tumor of the testis. *Indian J Pathol Microbiol* 2020;63(4):618–9. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_837_19
12. Mayr D., Hirschmann A., Lohrs U., Diebold J. *KRAS* and *BRAF* mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):883–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.05.029
13. Kurman R.J., Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.003
14. Emmanuel C., Chiew Y.E., George J. et al. Genomic classification of serous ovarian cancer with adjacent borderline differentiates RAS pathway and *TP53*-mutant tumors and identifies *NRAS* as an oncogenic driver. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6618–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1292
15. Shih I., Kurman R.J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511–8. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63708-x

Вклад авторов

Е.В. Гребенкин: написание текста статьи, патоморфологическая диагностика;
А.А. Кошмелёв: написание текста статьи, хирургическое лечение пациента;
П. Моно: научное редактирование текста статьи, научное руководство, хирургическое лечение пациента;
Е.О. Баранова: хирургическое лечение пациента;
П.А. Попов: написание текста статьи;
Д.П. Атаян, И.Е. Шабанова, И.Р. Крючков: обзор публикаций по теме статьи;
Д.Г. Пасечник, К.А. Павлов, М. Унцеско: патоморфологическая диагностика;
Н.В. Швед, А.В. Живов: научное редактирование текста статьи, научное руководство.

Authors' contributions

E.V. Grebenkin: article writing, pathomorphological diagnosis;
A.A. Koshmelev: article writing, surgical treatment of the patient;
P. Monod: article scientific editing, scientific supervision, surgical treatment of the patient;
E.O. Baranova: surgical treatment of the patient;
P.A. Popov: article writing;
D.P. Atayan, I.E. Shabanova, I.R. Kruchkov: reviewing of publications of the article's theme;
D.G. Pasechnik, K.A. Pavlov, M. Untesco: pathomorphological diagnosis;
N.V. Shved, A.V. Zhivov: article scientific editing, scientific supervision.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Гребенкин / E.V. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-4990-6722>
А.А. Кошмелёв / A.A. Koshmelev: <https://orcid.org/0000-0002-7736-6030>
П. Моно / P. Monod: <https://orcid.org/0009-0002-7074-5115>
Е.О. Баранова / E.O. Baranova: <https://orcid.org/0000-0002-3524-801X>
П.А. Попов / P.A. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-3300-7076>
Д.П. Атаян / D.P. Atayan: <https://orcid.org/0000-0001-9816-3008>
Д.Г. Пасечник / D.G. Pasechnik: <https://orcid.org/0009-0009-6216-2818>
К.А. Павлов / K.A. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-9076-8907>
М. Унцеско / M. Untesco: <https://orcid.org/0009-0007-7818-1656>
И.Е. Шабанова / I.E. Shabanova: <https://orcid.org/0009-0009-4680-9415>
И.Р. Крючков / I.R. Kryuchkov: <https://orcid.org/0000-0002-7561-2584>
Н.В. Швед / N.V. Shved: <https://orcid.org/0000-0001-6462-1875>
А.В. Живов / A.V. Zhivov: <https://orcid.org/0009-0009-6916-6328>

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: 29.06.2023. **Принята к публикации:** 25.07.2023.
Article submitted: 29.06.2023. **Accepted for publication:** 25.07.2023.

Недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы: редкий клинический случай и систематический обзор данных литературы

Н.И. Сорокин^{1,2}, В.К. Дзитиев², А.В. Кадрев^{2,3}, Н.В. Данилова^{1,2}, О.Ю. Нестерова^{1,2}, А.А. Стригунов^{1,2}, Д.А. Цигура¹, Е.В. Афанасьевская^{1,2,4}, Э.А. Галлямов², А.А. Камалов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 10;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ГБУЗ МО «Истринская клиническая больница»; Россия, 143500 Московская область, Истра, ул. Урицкого, 83

Контакты: Ольга Юрьевна Нестерова ou.nesterova@gmail.com

Недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы является крайне редким новообразованием, насчитывающим менее 50 случаев. Клиническая манифестация заболевания неспецифическая и связана с инфравезикальной обструкцией. Для подавляющего большинства пациентов характерен нормальный уровень простатического специфического антигена, в то время как при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии удается визуализировать очаговые образования неправильной формы, часто распространяющиеся за пределы предстательной железы. Данная опухоль является гистологическим диагнозом исключения. Постановка диагноза требует исключить другие признаки специфической дифференцировки, кроме фибробластической и миофибробластической. Алгоритм ведения пациентов с плеоморфной саркомой предстательной железы ввиду чрезвычайной редкости заболевания отсутствует. Чаще всего при локализованных формах прибегают к выполнению радикальной лапароскопической простатэктомии, однако рассматриваются и варианты более агрессивного лечения, включая тотальную экзентерацию малого таза, химио- и лучевую терапию. После первичного лечения в большинстве случаев отмечается метастазирование. Метастазы чаще всего локализуются в прямой кишке, мочевом пузыре, зоне предыдущей операции, регионарных лимфатических узлах, легких, печени, костях и отдаленных лимфатических узлах, указывая тем самым на агрессивное течение и неблагоприятный прогноз.

В настоящей статье представлено собственное клиническое наблюдение пациента с подтвержденным диагнозом недифференцированной плеоморфной саркомы предстательной железы.

Ключевые слова: саркома предстательной железы, недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Сорокин Н.И., Дзитиев В.К., Кадрев А.В. и др. Недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы: редкий клинический случай и систематический обзор данных литературы. Онкоурология 2024;20(1):116–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-116-133>

Undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma: a rare clinical case and systematic literature review

N.I. Sorokin^{1,2}, V.K. Dzitiev², A.V. Kadrev^{2,3}, N.V. Danilova^{1,2}, O.Yu. Nesterova^{1,2}, A.A. Strigunov^{1,2}, D.A. Tsigura¹, E.V. Afanas'evskaya^{1,2,4}, E.A. Gallyamov², A.A. Kamalov^{1,2}

¹Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

²Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119234, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Istra Clinical Hospital; 83 Uritskogo St., Istra, Moscow Region 143500, Russia

Contacts: Ol'ga Yur'evna Nesterova oy.nesterova@gmail.com

Undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma is an extremely rare neoplasm. In the available literature, less than 50 clinical cases were described. Usually, the clinical manifestation of the disease is nonspecific and is primarily associated with bladder outlet obstruction. Additionally, most patients have normal levels of prostate-specific antigen, while ultrasound and MRI can visualize irregularly shaped lesions, often extending beyond the prostate gland. Diagnosis requires exclusion of other signs of specific differentiation, apart from fibroblastic and myofibroblastic. There is no established treatment plan for patients with pleomorphic prostate sarcoma due to extreme rarity of the disease. For localized forms of the disease, radical laparoscopic prostatectomy is often used, but more aggressive treatment options are also being considered, including total pelvic exenteration, chemotherapy and radiation therapy. However, in most cases metastasis is revealed after primary treatment. Regional metastases are often localized in the rectum, bladder, in the area of previous surgery, and regional lymph nodes, while distant metastases are found in the lungs, liver, bones and distant lymph nodes, thereby indicating aggressive progression and poor prognosis of the disease. In this article, we present our own clinical observation of a patient with confirmed undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma.

Keywords: prostate sarcoma, undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma, radical prostatectomy

For citation: Sorokin N.I., Dzitiev V.K., Kadrev A.V. et al. Undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma: a rare clinical case and systematic literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):116–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-116-133>

Введение

Новообразования предстательной железы занимают 2-е место по распространенности в мире с частотой встречаемости 30,7 на 100 тыс. населения [1]. При этом подавляющее большинство опухолей представлено эпителиальными новообразованиями, преимущественно «классической» ацинарной аденокарциномой, в то время как небольшую часть составляют опухоли мезенхимального происхождения – саркомы предстательной железы, частота встречаемости которых – менее 1 % [2]. Среди последних выделяют специфические и неспецифические для предстательной железы. К специфическим, происходящим из мезенхимальных тканей предстательной железы, согласно классификации Всемирной классификации здравоохранения, относят стромальную саркому предстательной железы, составляющую менее 0,1 % всех злокачественных новообразований данной локализации [3, 4], и стромальную опухоль предстательной железы с неопределенным потенциалом злокачественности, распространенность которой не превышает 0,5 % [4]. Наиболее распространенными среди неспецифических сарком являются лейомиосаркома (около 25 % всех сарком предстательной железы) и рабдомиосаркома (около 40 %), в то время как остальные морфологические варианты встречаются лишь в единичных случаях [5].

Одним из крайне редких вариантов является недифференцированная плеоморфная саркома, происхождение которой остается неизвестным. К наиболее частым ее локализациям относят мягкие ткани конечностей, живота, малого таза и грудной клетки [6]. В некоторых случаях недифференцированная плеоморфная саркома может поражать печень [7], легкие и плевру [8], сердце [9], тонкий кишечник [10]. Наиболее редким органом-мишенью является предста-

тельная железа, общее количество насчитываемых на сегодняшний день случаев ее поражения не превышает 50. Как и при других локализациях, недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы отличается агрессивным течением, ранним метастазированием и, соответственно, неблагоприятным прогнозом [11].

Крупнейшее исследование, в котором в состав общей выборки вошли 8 пациентов с недифференцированной плеоморфной саркомой, было опубликовано В. Ding и соавт. в 2021 г. При этом для всех пациентов были характерны нормальный уровень простатического специфического антигена (ПСА) и неспецифическая клиническая картина, связанная с инфравезикальной обструкцией [12].

С учетом редкости выявления данного новообразования предстательной железы проведение крупных клинических исследований чрезвычайно затруднено, а алгоритмы лечения пациентов данной категории отсутствуют. В связи с этим крайне важным и актуальным является сообщение о каждом новом случае заболеваемости.

В настоящей работе мы представляем собственное клиническое наблюдение пациента с подтвержденным диагнозом недифференцированной плеоморфной саркомы предстательной железы.

Клинический случай

У пациента, 56 лет, в марте 2020 г. впервые возникли жалобы на затрудненное мочеиспускание. Пациент 21.11.2020 обратился за консультацией в Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (МНОЦ МГУ). При пальцевом ректальном исследовании определялось умеренное увеличение предстательной железы, в левой

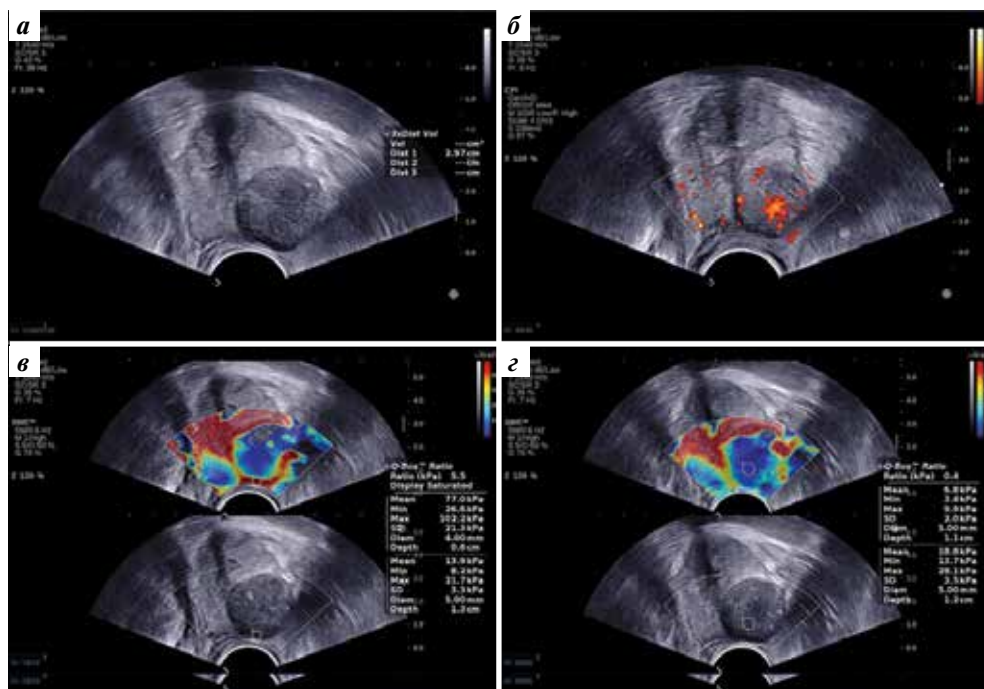


Рис. 1. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы: а – поперечное сканирование, В-режим. Асимметрия предстательной железы. Гипоэхогенное образование в левых отделах предстательной железы (периферическая зона) (маркеры); б – В-режим и энергетическое доплеровское картирование. Асимметрия сосудистого рисунка предстательной железы за счет зоны гиперваскуляризации слева; в – В-режим и эластография сдвиговой волной. Участок повышенной жесткости по периферии гипоэхогенного образования в периферической зоне слева (окружность). Среднее значение модуля Юнга 77,0 кПа; г – В-режим и эластография сдвиговой волной. Участок пониженной жесткости в центре гипоэхогенного образования в периферической зоне слева (окружность). Среднее значение модуля Юнга 6,8 кПа

Fig. 1. Transrectal ultrasound examination of the prostate: a – axial B-mode imaging. Prostate asymmetry. Hypoechoic lesion in the left lobe (peripheral zone) (markers); б – B-mode + power Doppler. Asymmetry of the vascular pattern of the prostate due to a zone of hypervascularization on the left; в – B-mode + shear wave elastography. An area of increased stiffness along the periphery of a hypoechoic lesion in the left peripheral zone (circle). Mean stiffness value 77.0 kPa; г – B-mode + shear wave elastography. An area of decreased stiffness in the center of a hypoechoic lesion in the left peripheral zone (circle). Mean stiffness value 6.8 kPa

доле пальпировалось очаговое образование, деформирующее контур железы, каменистой плотности, размером до 20 мм, слизистая оболочка кишки над железой смещается. По результатам обследования уровень ПСА крови составлял 1 нг/мл. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, выполненной ранее, объем предстательной железы – 46 см³, в левой доле железы определялся очаг до 30 мм в диаметре, содержащий продукты распада гемосидерина, деформирующие капсулу железы.

В МНОЦ МГУ 09.12.2020 пациенту было выполнено ультразвуковое трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ) с цветовым доплеровским картированием и соноэластографией сдвиговой волной с помощью аппарата Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция), трансректальным датчиком частотой 12–3 мГц (рис. 1). Данные ТРУЗИ: предстательная железа размером 49 × 50 × 49 мм, объемом 62,7 см³, контур неровный, четкий. Зональная дифференцировка сохранена. Транзиторная зона размером 40 × 32 × 37 мм, неоднородной структуры, с единичными кистозными включениями до 4 мм, незначительно вдает-

ся в мочевой пузырь. В периферической зоне слева в основании и средней части определяется гипоэхогенный узел размером 30 × 29 × 32 мм, овальной формы, с неровным четким контуром, достаточно однородной структуры. При энергетическом доплеровском картировании (ЭДК) в узле определяется умеренный кровоток смешанного типа. Семенные пузырьки симметричные, справа 34 × 17 мм, слева 33 × 16 мм, однородной структуры. При ЭДК васкуляризация железы асимметричная за счет усиления кровотока в проекции описанного образования. При эластографии сдвиговой волной по периферии описанного гипоэхогенного узла определяется кольцевидная зона повышенной жесткости со средним значением модуля Юнга, равным 77,0 кПа. В центре данного гипоэхогенного образования – участок пониженной жесткости со средним значением модуля Юнга 6,8 кПа (см. рис. 1).

На основании имеющихся данных 17.02.2021 в МНОЦ МГУ пациенту была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. На гистологическое исследование было взято 16 столбиков ткани (рис. 2).

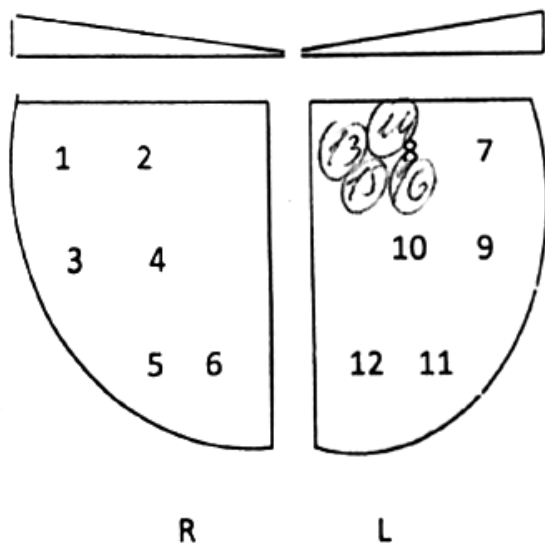


Рис. 2. Точки забора ткани предстательной железы для гистологического исследования

Fig. 2. Prostate tissue sampling points for histological examination

По результатам гистологического исследования в 2 фрагментах (1-й и 15-й, см. рис. 2) определялась фиброзная ткань, в 5 столбиках (со 2-го по 6-й, см. рис. 2) — железисто-стромальная гиперплазия со слабой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. В остальных 10 фрагментах (с 7-го по 14-й и 16-й, см. рис. 2) определялось новообразование из крупных полигональных зернистых клеток с мелкими округлыми или овальными ядрами, оттесненными к периферии, частично содержащими ядрышки, среди зернистых клеток отмечалось наличие крупных полигональных клеток с яркой эозинофильной цитоплазмой, мелкими ядрами и единичными ядрышками, занимающее от 60 до 100 % столбиков. Также в перечисленных биоптатах определялись фиброзно-мышечная ткань, очаги некроза.

Для уточнения гистогенеза и потенциала злокачественности новообразования проведено иммуногистохимическое исследование 2 блоков, постановка реакций выполнялась неоднократно. В результате реакция с антителами к десмину, рб3, миогенину, саркомерному актину, Муо-D1 положительная в эозинофильных клетках, отрицательная в зернистых клетках. Реакция с антителами к виментину положительная во всех клетках новообразования, к CD68 — положительная в гистиоцитах и небольшой части клеток новообразования, к S100 — положительная в зернистых клетках и отрицательная в эозинофильных клетках, к Ki-67 — положительная в 40 % клеток опухоли. Отрицательная реакция с антителами к ЕМА, рацемазе (АМАСR), СК-Н, CD57 во всех клетках новообразования. Реакция с антителами к панцитокератину слабая, очаговая, положительная в части клеток опухоли. Иммуногистохимический профиль клеток новообразования представлен в табл. 1. Такие

морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток расценены специалистами-патоморфологами как опухоль Абрикосова, при этом не была исключена малигнизация опухоли за счет высокой пролиферативной активности исследуемого новообразования.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

На основании результатов гистологического исследования пациенту 14.04.2021 была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия. При выделении предстательной железы определялась подпаянность тканей в области апекса левой доли предстательной железы по левой поверхности. При тракции краниально четко визуализировалось округлое образование слева, пролабирующее из предстательной железы в полость малого таза. Операционный материал был направлен на патоморфологическое исследование. Послеоперационный период протекал без осложнений. Страховой дренаж был удален на 1-е сутки после операции. Уретральный катетер — на 8-е сутки, после выполнения контрольной цистографии, по данным которой затеков контрастного вещества за пределы везикоуретрального анастомоза не определялось.

Макроскопически в удаленной предстательной железе в периферической зоне, зоне апекса, преимущественно в левой доле, определяется узловое образование размером 30 × 24 × 22 мм, округлой формы с четкими границами, желтовато-бурого цвета, пестрого вида, рыхлой консистенции (рис. 3).

Микроскопически образование представлено резко атипичными веретеновидными клетками, а также мелкими клетками с эозинофильной зернистой цитоплазмой и крупными частью многоядерными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой. В опухоли отмечались умеренная митотическая активность (10–19 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении), а также наличие очагов некроза, занимающих менее 50 % площади опухоли. На остальном протяжении в ткани предстательной железы — железисто-стромальная гиперплазия, очаги низкой простатической интраэпителиальной неоплазии. В краях резекции, окрашенных синей маркировочной краской, опухолевого роста нет. Фотографии микропрепаратов для некоторых маркеров представлены на рис. 4.

Для уточнения гистогенеза новообразования трижды проводилось иммуногистохимическое исследование (см. табл. 1). По результатам гистологического исследования удаленной железы морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют недифференцированной плеоморфной саркоме предстательной железы Grade 3 (6 баллов по системе FNCLCC (Federation Nationale des Center de Lutte Contre le Cancer Sarcoma Group)), ангиолимфатической инвазии в удаленном препарате не было.

В конце августа 2021 г. у пациента был отмечен эпизод многодневной констипации, в связи с чем

Таблица 1. Иммуногистохимический профиль недифференцированной плеоморфной саркомы предстательной железы
Table 1. Immunohistochemical profile of undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma

Антитело Antibody	Биопсия Biopsy		Радикальная простатэктомия Radical prostatectomy
	Зернистые клетки Granular cells	Эозинофильные клетки Eosinophile cells	
Десмин Desmin	–	+	+
p63	–	+	
Миогенин Myogenin	–	+	+
Саркомерный актин Sarcomeric actin	–	+	+
Муо-D1	–	+	+
Виментин Vimentin	+	+	+
ЕМА	–	–	+
Рацемаза (АМАСР) Racemase (AMACR)	–	–	
СК-Н	–	–	
CD68	+/-	+/-	–
S100	+	–	+
Ki-67	+	+	+
Панцитокератин Pancytokeratin	–	+/-	+/-
CD57	–	–	–
CD31	–	–	–
CD34			–
Тирозиназа Tyrosinase			–
GFAP			+
SMA			+
HMB45			+
NSE			+
BCL-2			–
TLE-1			–
TFE-3			–
Sox-10			–
Melanoma cocktail			+
Мелан А Melan A			–
CD117			–
MDM2			–
Cdk-4			–
MITF			–
H3K27Me			+

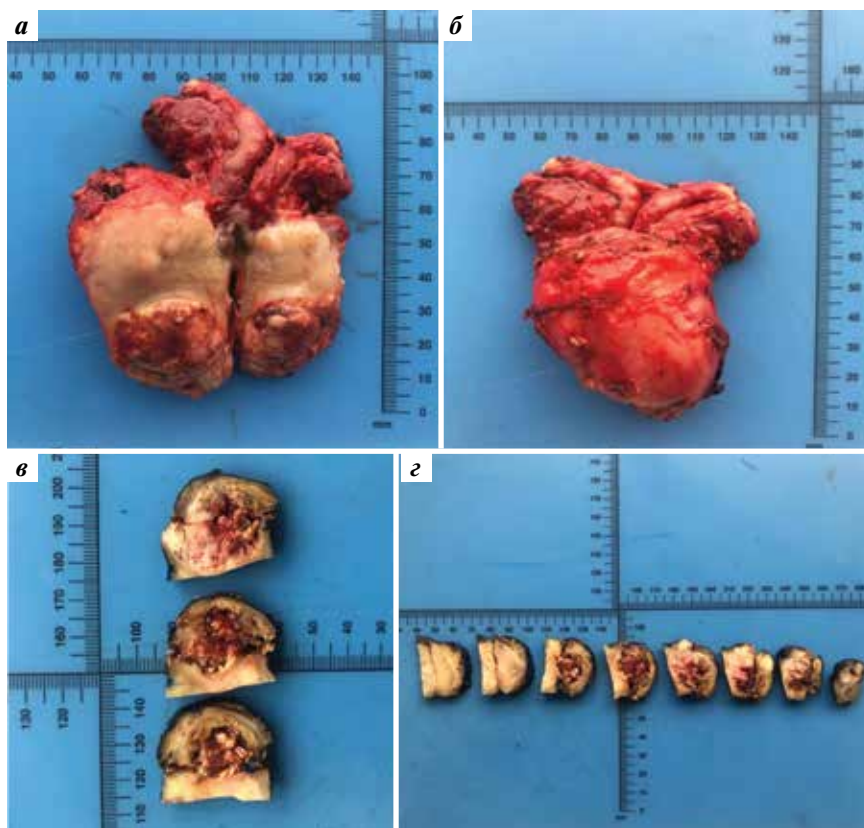


Рис. 3. Макропрепарат удаленной предстательной железы: а — поперечный разрез железы с образованием; б — общий вид удаленной предстательной железы; в, г — срезы узлового образования, гистологически являющегося участком недифференцированной плеоморфной саркомы предстательной железы

Fig. 3. Gross specimen of the removed prostate: а — transverse section of the gland with the neoplasm; б — general view of the removed prostate; в, г — sections of the nodular lesion which histologically is a site of undifferentiated pleomorphic prostate sarcoma

амбулаторно обратился в другое медицинское учреждение, где получал консервативное лечение, на фоне которого стул нормализовался. При этом акт дефекации сопровождался выраженными болями и появлением кровавых сгустков в кале, по поводу чего пациенту 30.08.2021 была выполнена МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. Обнаружены кистозно-солидное образование размером $75 \times 64 \times 74$ мм, объемом 360 см^3 в полости малого таза, вероятно исходящее из толщи стенки нижнеампулярного отдела прямой кишки, а также сужение просвета цистоуретрального анастомоза за счет сдавления образованием. По результатам остеосцинтиграфии признаков очагового поражения костей скелета бластического генеза не выявлено. По данным КТ органов грудной клетки данных о вторичном очаговом и инфильтративном поражении легких не получено.

Пациент снова обратился в МНОЦ МГУ. При пальцевом ректальном исследовании на высоте 20 мм определялось неподвижное, плотное, бугристое образование, обтурирующее просвет прямой кишки. Больному 02.09.2023 под ультразвуковым контролем была проведе-

на трансректальная биопсия опухоли малого таза, взято 4 столбика ткани на гистологическое исследование, по результатам которого морфологическая картина соответствовала недифференцированной плеоморфной саркоме, идентичной по строению опухоли в препаратах удаленной предстательной железы. Также пациенту была выполнена диагностическая колоноскопия, при которой выявлены деформация нижнеампулярного отдела прямой кишки извне; формирующиеся полипы прямой кишки; полип сигмовидной кишки, тип 0–I по Парижской классификации.

Через 10 дней после выполнения биопсии предстательной железы пациент вновь обратился в клинику с жалобами на отсутствие стула в течение 3 дней, боль в животе без четкой локализации. По этому поводу больной был экстренно госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом обтурационной кишечной непроходимости. Пациенту 13.09.2021 были выведены колостома и цистостома, 15.09.2021 выполнено ультразвуковое трансректальное исследование ложа предстательной железы с цветовым доплеровским картированием (рис. 5). Результат: в проекции цистоуретрального анастомоза

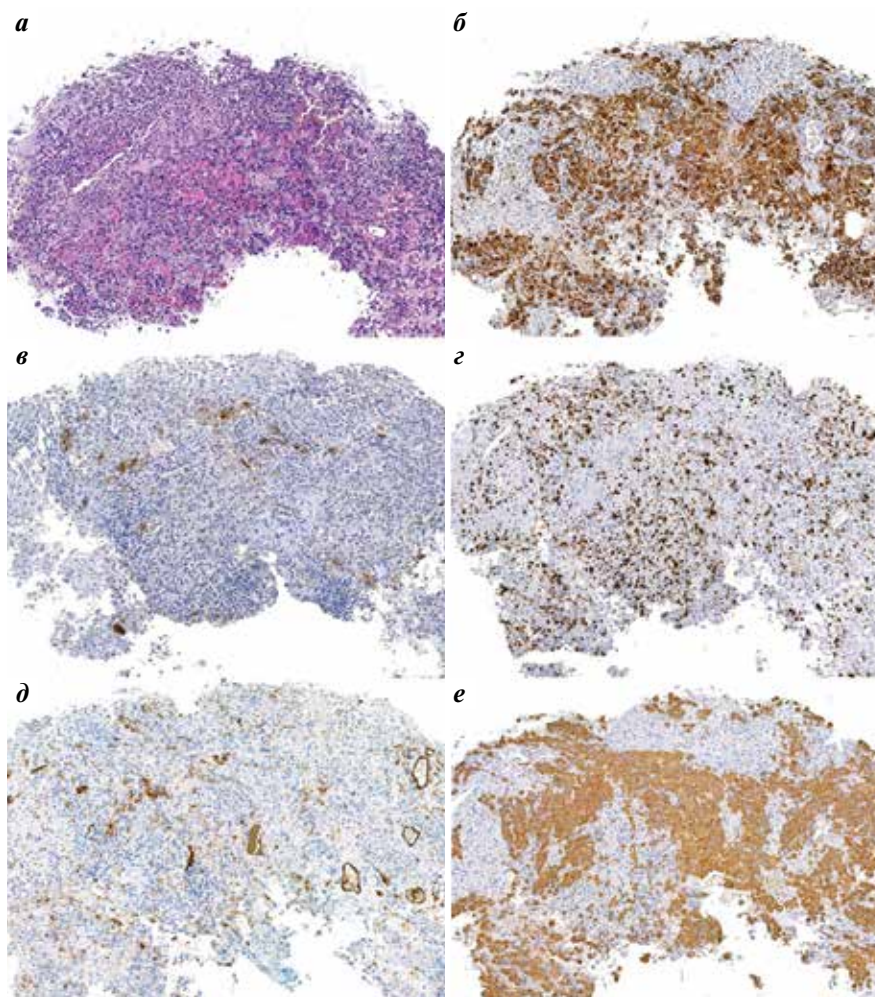


Рис. 4. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии с иммунофенотипированием: а — опухоль представлена атипичными веретеновидными клетками, мелкими клетками с эозинофильной зернистой цитоплазмой и крупными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой; б — положительная экспрессия десмина в клетках опухоли (иммуногистохимическая реакция с антителами к десмину, $\times 100$); в — очаговая слабая положительная экспрессия панцитокератина в части клеток опухоли (иммуногистохимическая реакция с антителами к PCK, $\times 100$); г — положительная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в 40 % клеток опухоли (иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67, $\times 100$); д — отсутствие экспрессии маркера кровеносных сосудов CD31 в клетках опухоли (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD31, $\times 100$); е — положительная экспрессия саркомерного актина в клетках опухоли (иммуногистохимическая реакция с антителами к саркомерному актину, $\times 100$)

Fig. 4. Histological examination of needle biopsy material using immunophenotyping: а — tumor is represented by atypical spindle cells, small cells with eosinophilic granular cytoplasm, and large cells with abundant eosinophilic cytoplasm; б — positive expression of desmin in tumor cells (immunohistochemical reaction with antibodies against desmin, $\times 100$); в — focal weak positive expression of pancytokeratin in parts of tumor cells (immunohistochemical reaction with antibodies against PCK, $\times 100$); г — positive expression of Ki-67 proliferation marker in 40 % of tumor cells (immunohistochemical reaction with antibodies against Ki-67, $\times 100$); д — absence of expression of CD31 blood vessel marker in tumor cells (immunohistochemical reaction with antibodies against CD31, $\times 100$); е — positive expression of sarcomeric actin in tumor cells (immunohistochemical reaction with antibodies against actin, $\times 100$)

определяется опухолевое образование солидно-кистозной структуры, размером $90 \times 78 \times 94$ мм, объемом примерно 345 см^3 , с неровным, местами нечетким контуром, жидкостный компонент — в виде полости в передних отделах образования размером $49 \times 20 \times 40$ мм. При ЭДК в опухоли выявляется обильный периферический кровоток с хаотично расположенными разнокалиберными сосудами. Граница образования со стенкой мочевого пузыря и стенкой прямой кишки не дифференцируется. При эластографии сдвиговой волной по периферии данной

опухоли определяется участок повышенной жесткости со средним значением модуля Юнга $108,0 \text{ кПа}$. В центре образования — обширная зона пониженной жесткости, занимающая большую часть образования, со средним значением модуля Юнга $6,9 \text{ кПа}$ (см. рис. 5).

Пациент был выписан на 4-е сутки после выведения колостомы и цистостомы, направлен к химиотерапевту. Были выполнены 6 курсов неoadъювантной химиотерапии каждые 3 нед по схеме А1 (доксорубин + ифосфамид) в рамках подготовки к оперативному вмешательству.

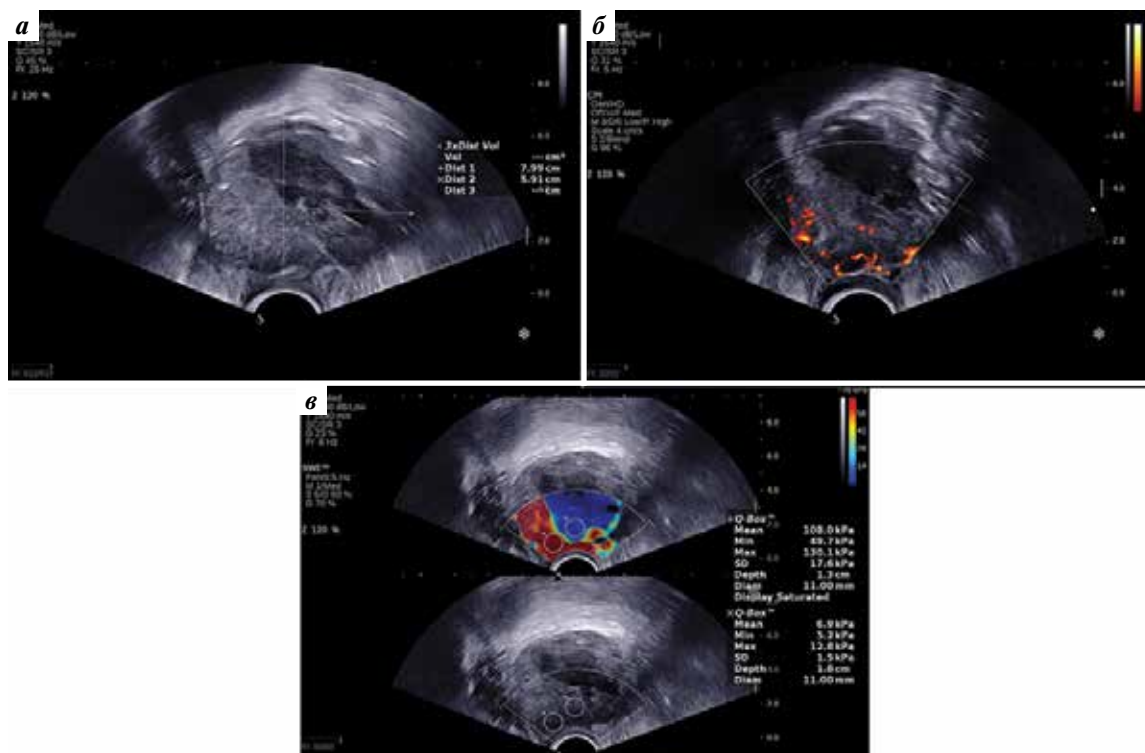


Рис. 5. Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы: а – поперечное сканирование, В-режим. Опухолевое образование солидно-кистозной структуры, с неровным, местами нечетким контуром (маркеры); б – В-режим и энергетическое доплеровское картирование. Обильный периферический кровоток в опухоли с хаотично расположенными разнокалиберными сосудами; в – В-режим и эластография сдвиговой волной. Участок повышенной жесткости по периферии образования, участок пониженной жесткости в центре образования (окружности). Среднее значение модуля Юнга на периферии 108,0 кПа. Среднее значение модуля Юнга в центре 6,9 кПа

Fig. 5. Transrectal ultrasound examination of the prostate: a – axial B-mode imaging. The solid-cystic tumor with uneven, sometimes unclear contours (markers); б – B-mode + power Doppler. Abundant peripheral blood flow with chaotically located vessels of varying diameter; в – B-mode + shear wave elastography. An area of increased stiffness along the tumor periphery, an area of decreased stiffness in the tumor center (circles). Mean value of Young's modulus at the tumor periphery is 108.0 kPa. Mean value of Young's modulus in the tumor center is 6.9 kPa

На этом фоне отмечалась стабилизация процесса в виде отсутствия роста образования. В феврале 2022 г. пациенту выполнена экзентерация органов малого таза, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 2 нед после операции пациент умер от острого инфаркта миокарда.

Обсуждение и обзор данных литературы

Саркома предстательной железы представляет собой крайне редкое заболевание, составляющее менее 1 % всех новообразований данной локализации [13]. По некоторым данным, средний возраст пациентов с саркомой предстательной железы варьирует от 30 до 40 лет, что гораздо меньше, чем для «классической» ацинарной аденокарциномы [14]. Вместе с тем описаны случаи как более раннего, так и более позднего обнаружения данного заболевания [15, 16], причем прослеживается четкая тенденция более неблагоприятного течения саркомы предстательной железы у мужчин молодого возраста [17, 18]. Крупнейшая мультицентровая работа по изучению локализованной формы саркомы

предстательной железы была проведена В. De Вaгi и соавт. и включала 61 пациента с новообразованиями данной локализации, зафиксированными на территории Америки и Европы в 2016 г. [19]. При этом в работе не было описано ни одного случая недифференцированной плеоморфной саркомы предстательной железы, что указывает на чрезвычайную редкость данного гистологического варианта. На сегодняшний день в литературе описано не более 50 случаев недифференцированной саркомы предстательной железы, которые сгруппированы нами в табл. 2.

Впервые случай недифференцированной плеоморфной саркомы был описан в 1999 г. Н. Mukoyama и соавт. у мальчика в возрасте 12 лет с летальным исходом после комбинированной химио- и лучевой терапии [20]. Также описан случай одномоментного выявления ацинарной аденокарциномы правой доли предстательной железы и недифференцированной саркомы левой доли предстательной железы у пациента 72 лет, у которого в течение 1 года после радикальной простатэктомии не зафиксировано рецидивов

Таблица 2. Описанные случаи выявления недифференцированной саркомы предстательной железы
Table 2. Described cases of detected undifferentiated prostate sarcoma

Автор, источник Author, source	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/mL	Иммуногистохимические маркеры Immunohistochemical markers		Лечение Treatment	Исход Outcome
				+	-		
L. Jaouani и соавт., 2023 [21] L. Jaouani et al., 2023 [21]	1	44	0,93	AML	AE1/3, ПСА, десмин, S100, миогенин, CD34, DOG1, CD117, эстроген, CD45, CD20, CD3 AE1/3, PSA, desmin, S100, myogenin, CD34, DOG1, CD117, estrogen, CD45, CD20, CD3	Доксорубин 60 мг/м ² 3 дня в неделю в течение 3 нед Doxorubicin 60 mg/m ² 3 days a week for 3 weeks	Летальный исход (синдром лизиса опухоли) Death (tumor lysis syndrome)
N.T. Ehat и соавт., 2023 [22] N.T. Ehat et al., 2023 [22]	1	72	2,3	Виментин AE1/3 CAM5.2 Vimentin AE1/3 CAM5.2	ПСА, PSAP, GATA-3, S100, CD34, десмин, SMA, Myo-D1, HMB45, мелан А PSA, PSAP, GATA-3, S100, CD34, desmin, SMA, Myo-D1, HMB45, melan A	Радикальная простатэктомия, лимфаденэктомия Radical prostatectomy, lymph node dissection	Благоприятный, отсутствие рецидива в течение 12 мес наблюдения Favorable, no recurrence during 12 months of observation
B. Ding и соавт., 2021 [12] B. Ding et al., 2021 [12]	8	48	1,0	-	-	Радикальная простатэктомия (n = 3) Химиотерапия (n = 5) Лучевая терапия (n = 2) Radical prostatectomy (n = 3) Chemotherapy (n = 5) Radiotherapy (n = 3)	У 6 из 8 пациентов – летальный исход в среднем в течение 15 мес наблюдения У 2 пациентов – благоприятный исход, отсутствие рецидива (2 и 26 мес наблюдения) In 6 of 8 patients, death during 15 months of observation on average In 2 patients, favorable outcome, absence of recurrence (2 and 26 months of observation)
Y. Iwahashi и соавт., 2020 [23] Y. Iwahashi et al., 2020 [23]	1	27	1,4	Виментин Vimentin	SAM5.2 AE1/3 p63 34BE12	Радикальная простатэктомия, лимфаденэктомия с сохранением сосудисто-нервных пучков справа Radical prostatectomy, lymph node dissection with preservation of neurovascular bundles on the right	Местный рецидив через 2 мес после операции Local recurrence 2 months after surgery

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Автор, источник Author, source	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/mL	Иммуногистохимические маркеры Immunohistochemical markers		Лечение Treatment	Исход Outcome
				+	–		
						После выявления рецидива – химиотерапия (доксорубинин 30 мг/м ² 2 дня в неделю каждые 4 нед + ифосфамид 2 г/м ² 5 дней в неделю каждые 4 нед) + лучевая терапия After recurrence, chemotherapy (doxorubicin 30 mg/m ² 2 days a week every 4 weeks + ifosfamide 2 g/m ² 5 days a week every 4 weeks) + radiotherapy	Полный ответ, прекращение терапии через 3 курса Местный рецидив через 8 мес после операции Full response, therapy cancellation after 3 courses Local recurrence 8 months after surgery
						После выявления рецидива – пазопаниб 800 мг/сут After recurrence, pazopanib 800 mg/day	Ответа не было, метастазы в печень и легкие, летальный исход через 18 мес после операции No response, metastases in the lungs and liver, death 18 months after surgery
V. Mathew и соавт., 2020 [24] V. Mathew et al., 2020 [24]	1	72	–	SMA S100	Десмин Н-кальдесмон AE1/3 Desmin H-caldesmon AE1/3	–	–
M.Q. Shen и соавт., 2018 [25] M.Q. Shen et al., 2018 [25]	1	–	–	–	–	–	–
X. Wang и соавт., 2013 [26] X. Wang et al., 2013 [26]	3	49,3	11,7	–	–	Радикальная простатэктомия Химиотерапия + лучевая терапия Radical prostatectomy Chemotherapy + radiotherapy	Летальный исход через 21, 15 и 25 мес после установки диагноза Death 21, 15 and 15 months after diagnosis
J. Chen и соавт., 2011 [27] J. Chen et al., 2011 [27]	1	–	–	Виментин CD117+/- Vimentin CD117+/-	SMA, десмин, миоглобин, CD34, CK7, CK8 SMA, desmin, myoglobin, CD34, CK7, CK8	Операция Surgery	Развитие метастазов через 2 мес после операции, летальный исход – через 4 мес после операции Metastasis 2 months after surgery, death 4 months after surgery

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Автор, источник Author, source	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/mL	Иммуногистохимические маркеры Immunohistochemical markers		Лечение Treatment	Исход Outcome
				+	-		
N.L. Janet и соавт., 2009 [28] N.L. Janet et al., 2009 [28]	2	48 50	-	-	-	Радикальная простатэктомия + химиотерапия малого таза Radical prostatectomy + chemotherapy prior to surgery	Благоприятный, отсутствие рецидива (24 и 7 мес наблюдения) Favorable, absence of recurrence (24 and 7 months of observation)
S.M. Abbas, A.G. Hill, 2007 [13] S.M. Abbas, A.G. Hill, 2007 [13]	1	75	-	-	Цитокератин 7, цитокератин 20, цитокератин 34B12, СЕА, ПСА, S100, LCA, MSA, β-ХГЧ Cytokeratin 7, cytokeratin 20, cytokeratin 34B12, СЕА, PSA, S100, LCA, MSA, β-HCG	-	-
R. Stülgemayer и соавт., 2007 [29] R. Stülgemayer et al., 2007 [29]	1	23	-	BCL-2	S100, десмин, SMA, цитокератин 19, 7, AE1/3, ЕМА, миоглобин, Myo-D1, CD99, рецептор эстрогена, рецептор андрогенов, CD119 S100, desmin, SMA, cytokeratin 19, 7, AE1/3, EMA, myoglobin, Myo-D1, CD99, estrogen receptor, androgen receptor, CD119	Неоадьювантная химиотерапия, радикальная простатэктомия Neoadjuvant chemotherapy, radical prostatectomy	-
W.J. Sexton и соавт., 2001 [11] W.J. Sexton et al., 2001 [11]	4	51,3	-	-	-	Радикальная простатэктомия (n = 1) Радикальная цистпростатэктомия (n = 3) Химиотерапия (доксорубин, циклофосфамид, винбластин, ифосфамид, дакарбазин) Лучевая терапия Radical cystoprostatectomy (n = 1) Radical prostatectomy (n = 3) Chemotherapy (doxorubicin, cyclophosphamide, vinblastine, ifosfamide, dacarbazine) Radiotherapy	У 1 из 4 пациентов – летальный исход от заболевания через 20 мес после операции In 1 of 4 patients, death 20 months after surgery

Окончание табл. 2
End of table 2

Автор, источник Author, source	Число пациентов Number of patients	Возраст, лет Age, years	Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/mL	Иммуногистохимические маркеры Immunohistochemical markers		Лечение Treatment	Исход Outcome
				+	-		
A. Beddouch и соавт., 2000 [18] A. Beddouch et al., 2000 [18]	1	41	-		-	-	Метастазы в легких, инфильтрация уретры и мочевого пузыря, летальный исход через 5 мес после постановки диагноза Metastases in the lungs, infiltration of the urethra and bladder, death 5 months after diagnosis
Н. Микояма и соавт., 1999 [20] H. Mikiyama et al., 1999 [20]	1	12	-	Виментин Vimentin	ПСА, LCA, PTAN, миоглобин, кератин PSA, LCA, PTAN, myoglobin, keratin	Стентирование правого мочеточника (по поводу обструктивной уропатии неизвестного генеза, не связано с опухолью) + одномоментная трансуретральная биопсия предстательной железы Химиотерапия (винбластин + актиномицин D + цисплатин + адриамицин + циклофосфамид) Лучевая терапия Stenting of the right ureter (due to obstructive uropathy of unknown origin not associated with the tumor) + single-step transurethral biopsy of the prostate Chemotherapy (vinblastine + actinomycin D + cisplatin + adriamycin + cyclophosphamide) Radiotherapy	Лимфаденопатия, метастазы в пояснично-крестцовый отдел позвоночника через 2 мес после начала терапии Летальный исход через 9 мес после установки диагноза Lymphadenopathy, metastases in the lumbosacral spine 2 months after the start of therapy Death 9 months after diagnosis

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека.
Note. PSA – prostate-specific antigen; HCG – human chorionic gonadotropin.

и метастазирования [22]. Крупнейшая работа, включившая 8 пациентов с недифференцированной саркомой предстательной железы, была опубликована В. Ding и соавт. в 2021 г. Средний возраст пациентов составил 48 лет [12]. Однако, согласно данным табл. 2, описаны случаи как более раннего, так и более позднего выявления заболевания.

В качестве возможных факторов риска формирования саркомы предстательной железы рассматриваются наличие в анамнезе хронического простатита и биопсии предстательной железы, травмы промежности, однако ни один из них не является однозначно подтвержденным и доказанным [14]. Один из наиболее обсуждаемых предрасполагающих факторов – наличие в анамнезе лучевой терапии на область малого таза, в том числе по поводу аденокарциномы предстательной железы [30–33]. Так, М. Joeger и соавт. в 2003 г. описали клинический случай появления саркомы предстательной железы на фоне уже доказанной ацинарной аденокарциномы после курса лучевой терапии [34]. Также описан случай синхронного выявления недифференцированной саркомы предстательной железы с плоскоклеточной карциномой предстательной железы через 15 лет после успешной брахитерапии [35]. Недифференцированная карцинома предстательной железы, по данным ряда исследований, может возникать и на фоне лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний других органов, таких как рак прямой кишки [13], рак яичек [36], что в определенной степени позволяет рассматривать лучевую нагрузку на область малого таза как предрасполагающий фактор заболевания. При этом сама лучевая терапия может рассматриваться как один из компонентов мультимодального лечения саркомы предстательной железы, показывая при этом некоторые терапевтические преимущества [37]. Тем не менее аналогичных предрасполагающих факторов у описанного в настоящей работе пациента не было.

В качестве возможных патогенетических аспектов возникновения саркомы предстательной железы рассматривается генетическая нестабильность [38]. Так, в единственном по данному вопросу исследовании, опубликованном в феврале 2022 г., предполагается роль билатеральной инактивирующей делеции гена-супрессора опухолевого роста *ARID1A*, которая встречается при канцероматозе и крайне редко играет роль в канцерогенезе сарком. В работе описан клинический случай недифференцированной саркомы предстательной железы с фокальными участками рабдомиосаркомы, не экспрессирующими ген-супрессор опухолевого роста *ARID1A* как на генетическом, так и на молекулярном уровне. На основании подобной находки был установлен диагноз смешанной недифференцированной саркомы и рабдомиосаркомы на фоне *ARID1A*-дефицита [39].

Клиническая картина при саркоме предстательной железы, как правило, неспецифическая и связана в первую очередь с возможной инфравезикальной обструкцией [40]. На ранней стадии заболевание бессимптомное, в то время как по мере роста новообразования могут отмечаться затрудненное и учащенное мочеиспускание вялой струей, гематурия, эпизоды острой задержки мочи [41]. Так, в работе X. Wang и соавт. 72 % пациентов с саркомой предстательной железы предъявляли жалобы на различные нарушения мочеиспускания, 40 % отмечали дискомфорт в промежности и надлобковой области, у 24 % наблюдались затруднение при дефекации и острая задержка мочи. Также в 20 % случаев отмечалась макрогематурия, в 16 % – затрудненное мочеиспускание, в 12 % – снижение массы тела и болезненное мочеиспускание, в 8 % – общая слабость, тем самым еще раз подчеркивая неспецифическую клиническую картину [26].

Отличительной особенностью саркомы предстательной железы, в отличие от ацинарной аденокарциномы, является отсутствие специфических лабораторных маркеров. В большинстве случаев уровень ПСА при саркоме предстательной железы остается в пределах референсных значений [42]. Так, по данным F. Ren и соавт., средний уровень ПСА у 5 пациентов с саркомой предстательной железы находился в пределах нормальных значений и составил 1,59 (0,735–3,72) нг/мл [43]. По данным подавляющего большинства описанных клинических случаев, недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы также ассоциирована с нормальным уровнем ПСА [12, 21, 23]. Так, средний уровень ПСА у 8 пациентов с недифференцированной саркомой предстательной железы в исследовании В. Ding и соавт. составил 1 нг/мл [12]. Подробные данные об уровне ПСА в описанных клинических случаях представлены в табл. 2.

Возможности стандартного ТРУЗИ в диагностике саркомы предстательной железы весьма ограничены. По данным разных авторов, обычно выявляется опухолевый узел пониженной эхогенности, солидного или солидно-кистозного строения, чаще всего в периферической зоне [12, 44, 45]. Если узел солидный, то в рамках обычного серошкального исследования его невозможно дифференцировать от аденокарциномы или крупного узла гиперплазии, а при наличии жидкостных включений в образовании можно заподозрить саркому. При большом размере опухоли могут определяться неровность и нечеткость контуров железы за счет имеющейся инвазии в парапростатическую клетчатку или в соседние органы [29], однако и при раке предстательной железы с тотальным поражением органа возможны такие же проявления.

В практике используется ТРУЗИ в комплексе с цветовым доплеровским картированием, ЭДК, микро-доплеровским исследованием, с помощью которых

можно определить характер васкуляризации опухоли, однако и для этих методов не выявлено патогномичных признаков саркомы предстательной железы. Описывается как локальное усиление кровотока [45], так и пониженная васкуляризация опухоли [44, 46]. Считается, что пониженная васкуляризация может быть связана с наличием участков некроза в центре новообразования.

Описаны первые результаты использования ТРУЗИ с контрастным усилением у пациентов с саркомой [45, 46]. При этом регистрируются участки быстрого и усиленного поступления контраста в периферическую часть опухоли по сравнению с неизменной тканью железы и отсутствие контрастирования в центре очага в участках некроза. Затем отмечается длительное контрастирование периферической части опухоли. Предлагается использовать этот феномен для более точного таргетирования биопсии – прицельного забора материала из солидных участков опухоли, так как не всегда по данным стандартного ТРУЗИ зоны некроза хорошо видны [45]. Следует подчеркнуть, что при использовании ТРУЗИ с контрастированием у пациентов с раком предстательной железы наблюдается иная картина: определяются быстрое и усиленное поступление контраста по всей площади патологического очага и быстрое выведение контрастного препарата из зоны интереса [47, 48].

Полезным в дифференциальной диагностике с аденокарциномой может быть применение ТРУЗИ с эластографией (компрессионной или сдвиговой волной). Известно, что при раке предстательной железы чаще всего выявляется зона повышенной жесткости в проекции подозрительного по данным серошкального ТРУЗИ очага [49–52]. Однако L.H. Guo и соавт. описали применение компрессионной эластографии у пациента с саркомой предстательной железы, при которой выявили зону повышенной жесткости по периферии очага и участки пониженной жесткости в центре опухоли [46].

В связи с очень малым количеством наблюдений недифференцированной плеоморфной саркомы, описанных в литературе, отличительных ультразвуковых признаков данной опухоли от других видов сарком предстательной железы в настоящее время не представлено.

В описываемом нами случае при первичном выявлении опухоли у пациента имелся солидный однородный узел без участков некроза по данным серошкального ТРУЗИ и с гиперваскуляризацией по данным ЭДК. В режиме эластографии сдвиговой волной центральная часть опухоли была мягкой, а периферия – повышенной жесткости, как и в работе L.H. Guo и соавт. [46].

При повторном ТРУЗИ пациента с наличием рецидива опухоли после операции структура новообразования уже была солидно-кистозной с жидкостными

участками в центре, в режиме ЭДК сохранялось усиление кровотока по периферии. По данным эластографии сдвиговой волной определялись периферическая часть опухоли с высокими показателями жесткости и центральная часть пониженной жесткости.

Таким образом, можно констатировать, что, по данным литературы, специфических ультразвуковых признаков саркомы предстательной железы в настоящее время нет. Однако предположение о наличии этого заболевания может быть высказано при выявлении в предстательной железе при ТРУЗИ у пациента с нормальным уровнем ПСА гипоехогенного опухолевого солидного или солидно-кистозного узла с жидкостными участками в центре, с гиперваскуляризацией по данным доплеровских методик. Узел при саркоме чаще располагается в периферической зоне, могут определяться признаки инвазии за пределы капсулы органа. По данным контрастно-усиленного ТРУЗИ можно видеть быстрое и усиленное поступление контраста в периферию опухоли с длительным последующим контрастированием и отсутствие поступления контраста в центр очага в участки некроза. Полезным признаком может быть эластографическое выявление ободка повышенной жесткости по периферии очага и зоны пониженной жесткости в центре опухоли. Требуется дальнейшее изучение перспективных ультразвуковых методик для уточнения их возможностей в диагностике саркомы предстательной железы на большем числе пациентов.

Помимо ТРУЗИ для визуализации поражений предстательной железы используются КТ и МРТ органов малого таза как с контрастным усилением, так и без него, однако чувствительность методов в отношении диагностики саркомы предстательной железы остается спорной. В большинстве случаев удается визуализировать увеличение размера предстательной железы, неровность краев псевдокапсулы и неоднородность структуры новообразования, а также оценить наличие метастатического поражения соседних органов [40, 41]. Специфических визуализирующих методов для дифференциальной диагностики недифференцированной плеоморфной саркомы от других опухолей на сегодняшний день нет.

Единственным объективным методом диагностики и дифференциальной диагностики является гистологическое исследование биопсийного или операционного материала ткани предстательной железы с иммуногистохимической оценкой. Недифференцированная плеоморфная саркома характеризуется наличием плеоморфных и уродливых опухолевых клеток с зернистой, пенистой или эозинофильной цитоплазмой, выраженной ядерной атипией. Стромальная саркома предстательной железы отличается положительной иммуногистохимической экспрессией CD34 и рецепторов прогестерона, а также отсутствием экспрессии

S100. Низкодифференцированная ацинарная аденокарцинома всегда демонстрирует положительную экспрессию панцитокератина и рацемазы (AMACR) [53].

Лечение саркомы предстательной железы, как и ацинарной аденокарциномы, в большинстве случаев начинается с выполнения радикальной простатэктомии, которая, по мнению ряда авторов, при получении отрицательного хирургического края показывает наилучшие результаты в отношении выживаемости пациентов [12, 22]. Тем не менее с учетом агрессивного характера саркомы в некоторых случаях предпочтение отдают цистпростатэктомии и тотальной экзентерации малого таза [12, 14, 54]. Тем не менее хирургическое вмешательство ассоциировано с более неблагоприятным исходом по сравнению с мультимодальным лечением, в связи с чем в большинстве исследований добавляют неoadъювантную химио- и лучевую терапию [2, 16, 19]. В качестве химиотерапевтических препаратов при саркоме предстательной железы чаще всего используют доксорубин, ифосфамид, цисплатин и комбинации данных препаратов с различной эффективностью [14, 34, 55]. При этом ввиду высокой агрессивности опухоли высказывается необходимость поиска новых, более эффективных химиотерапевтических подходов [16, 55]. В качестве одной из возможных альтернатив рассматривается лечение моноклональными антителами. Так, в одной из работ была показана эффективность дурвалумаба, селективно блокирующего взаимодействие PD-L1 с PD-1 или CD80, при распространенной саркоме предстательной железы у мужчины 91 года [5], однако неизвестно, будет ли такое лечение так же эффективно у пациентов с недифференцированной плеоморфной саркомой предстательной железы.

Прогноз саркомы предстательной железы и выживаемость пациентов зависят от множества факторов, включая стадию опухолевого процесса и наличие метастазов на момент установки диагноза [12, 22]. Количество исследований, отражающих данный аспект заболевания, с учетом его редкости ограничено. В крупнейшей мультицентровой работе по изучению локализованной формы саркомы предстательной железы и ее прогноза, проведенной В. De Вaгi и соавт. и включившей 61 пациента, 5-летняя общая и опухолевоспецифическая выживаемость составила 47 и 53 % соответственно, при этом за данный период метастазы были обнаружены у 65 % больных [19]. Метастазы чаще всего локализируются в прямой кишке, мочевом пузыре, зоне предыдущей операции и регионарных лимфатических узлах, легких, печени, костях и отдаленных лимфатических узлах [16, 18, 55, 56].

Аналогичные результаты относительно прогноза саркомы предстательной железы были получены М. W. Ваll и соавт. на основании анализа исходов 8 пациентов. Авторы показали, что 3-летняя безрецидивная

выживаемость пациентов после мультимодального лечения саркомы предстательной железы составляет 25 % [2]. Таким образом, на основании анализа выживаемости авторами 2 исследований был доказан крайне неблагоприятный прогноз саркомы предстательной железы и высказано утверждение о необходимости добавления неoadъювантной лучевой терапии, однако, как уже было отмечено, ни одного пациента с недифференцированной плеоморфной саркомой предстательной железы ни в одной из работ не представлено [19].

В крупнейшем исследовании, проведенном В. Ding и соавт., в общей выборке из 41 пациента с саркомой предстательной железы у 8 (19,6 %) больных была диагностирована недифференцированная саркома. В процессе лечения 6 из 8 пациентов умерли в среднем через 15 мес после постановки диагноза. Анализ выживаемости пациентов общей выборки показал, что отсутствие отдаленных метастазов и оперативное лечение с отрицательным хирургическим краем ассоциированы с большей длительностью общей выживаемости и безрецидивного периода [12].

Похожая работа, включившая пациентов с недифференцированной саркомой предстательной железы, проведена Х. Wang и соавт. Общая выборка состояла из 25 мужчин с подтвержденным диагнозом саркомы предстательной железы, в то время как только у 3 определялся недифференцированный плеоморфный вариант. У 1 из 3 пациентов на момент выявления заболевания отмечались отдаленные метастазы. При этом 3-летняя выживаемость пациентов составила 0 % с длительностью 21, 15 и 25 мес, несмотря на проведение 2 пациентам химиотерапии и лучевой терапии [26]. Несмотря на небольшой общий объем выборки, исследователи выполнили многофакторный регрессионный анализ общей выживаемости пациентов, при котором факторами риска неблагоприятного прогноза оказались возраст старше 50 лет, наличие метастазов при выявлении заболевания и отсутствие оперативного удаления первичного очага [26]. Учитывая отсутствие подобных результатов для недифференцированной плеоморфной саркомы, целесообразно экстраполировать полученные результаты сразу 2 исследований на пациентов данной категории, которые также входили в состав общей выборки в ходе анализа.

Заключение

Недифференцированная плеоморфная саркома предстательной железы является крайне редким новообразованием, насчитывающим, по доступным данным литературы, менее 50 клинических случаев. Заболевание отличается агрессивным течением, локальным и отдаленным метастазированием, слабым ответом на химио- и лучевую терапию и, соответственно, неблагоприятным прогнозом. С учетом чрез-

вычайной редкости данного гистологического типа опухоли предстательной железы необходимо подробное описание каждого выявленного клинического случая, что в последующем будет способствовать полноценному анализу более крупной когорты пациентов для понимания необходимой тактики ведения.

При этом с учетом нормального уровня ПСА при саркоме предстательной железы пациентам в рамках динамического наблюдения целесообразно выполнять ежегодное ТРУЗИ для оценки динамики объема предстательной железы и исключения возможных очаговых образований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Ball M.W., Sundi D., Reese A.C. et al. Multimodal therapy in the treatment of prostate sarcoma: the Johns Hopkins experience. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5):435–40. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.04.011
- Yang B., Yuan J., Yu S. et al. Case report of primary mesenchymal sarcoma of the prostate and thoughts on treatment. *Asian J Surg* 2023;46(11):4934–5. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.06.008
- Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th edn. Vol. 8.
- Wang L., Wang L., Hou D. et al. Benefits from standalone durvalumab treatment in an elderly patient with advanced prostatic sarcoma: a case report. *Translat Androl Urol* 2021;10(11):4298–303. DOI: 10.21037/ta-21-125
- Lee K., Song J.S., Kim J.E. et al. The clinical outcomes of undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS): a single-centre experience of two decades with the assessment of PD-L1 expressions. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(7):1287–93. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.02.029
- Wang Z., Xiao Y., Zhang B. et al. Ultrasonographic diagnosis of primary hepatic undifferentiated pleomorphic sarcoma. *J Clin Ultrasound* 2023;51(1):169–76. DOI: 10.1002/jcu.23293
- Kilitci A., Yilmaz F., Kilicgun H. et al. A case of primary undifferentiated pleomorphic sarcoma of the lung. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31(11):1380–1. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.11.1380
- Yoshida M., Seo M., Watanabe T. et al. A case of cardiac undifferentiated pleomorphic sarcoma with right ventricular outflow tract obstruction. *Int Heart J* 2023;64(4):779–82. DOI: 10.1536/ihj.23-037
- Saneesh P.S., Verma P., Bano S., Hemanth G.R.K. CT of primary undifferentiated pleomorphic sarcoma of small intestine with distant metastases presenting with intussusception. *Radiol Case Rep* 2020;15(1):44–8. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.10.015
- Sexton W.J., Lance R.E., Reyes A.O. et al. Adult prostate sarcoma: the M. D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2001;166(2):521–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)65974-5
- Ding B., Zhang Y., Hu W. et al. Adult primary prostate sarcoma: a multi-center cohort study and comparison between Chinese and American cases. *Asian J Surg* 2021;44(1):247–53. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.06.004
- Abbas S.M., Hill A.G. Prostatic sarcoma after treatment of rectal cancer. *World J Surg Oncol* 2007;5:82. DOI: 10.1186/1477-7819-5-82
- Ueda S., Okada K., Kanzawa M. et al. A case of prostate stromal sarcoma involving the rectum. *J Surg Case Rep* 2020;2020(6):rjaa165. DOI: 10.1093/jscr/rjaa165
- Wickramasinghe S., Beenen E., He M. Is it really an abscess? An unusual case of metastatic stromal cell sarcoma of the prostate. *Int J Surg Case Rep* 2015;17:82–4. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.10.043
- Cavaliere E., Alaggio R., Castagnetti M. et al. Prostatic stromal sarcoma in an adolescent: the role of chemotherapy. *Rare Tumors* 2014;6(4):5607. DOI: 10.4081/rt.2014.5607
- Addesso M., Caputo A., Zeppa P. et al. Prostatic stromal sarcoma: report of a rare case in a young male and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2023;106:108193. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108193
- Beddouch A., Ameer A., al Bouzidi A. et al. Undifferentiated sarcoma of the prostate: report of a case. *Ann Urol* 2000;34(1):49–52.
- De Bari B., Stish B., Ball M.W. et al. Adult prostatic sarcoma: a contemporary multicenter Rare Cancer Network study. *Prostate* 2017;77(10):1160–6. DOI: 10.1002/pros.23375
- Mukouyama H., Sugaya K., Ogawa Y. et al. Poorly differentiated sarcoma of the prostate causing obstructive acute renal failure: a case report. *Int J Urol* 1999;6(12):615–9. DOI: 10.1046/j.1442-2042.1999.00123.x
- Jaouani L., Zaimi A., Al Jarroudi O. et al. Undifferentiated sarcoma: a rare tumor of the prostate. *Cureus* 2023;15(6):e41056. DOI: 10.7759/cureus.41056
- Ehat N.T., Chuong L., Dickman J. et al. Prostate sarcoma. *IJU Case Rep* 2023;6(3):165–8. DOI: 10.1002/iju5.12578
- Iwahashi Y., Matsumura N., Kusumoto H. et al. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the prostate in a young man. *IJU Case Rep* 2020;3(4):145–8. DOI: 10.1002/iju5.12174
- Mathew B., Agrawal A., Purandare N.C. et al. Incidental detection of pleomorphic sarcoma on 68Ga-PSMA PET/CT in a patient with prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2020;45(2):e120–1. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002760
- Shen M.Q., Pan H., Wang S. et al. Prostate sarcoma: a retrospective analysis of 26 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018;24(11):983–6.
- Wang X., Liu L., Tang H. et al. Twenty-five cases of adult prostate sarcoma treated at a high-volume institution from 1989 to 2009. *Urology* 2013;82(1):160–5. DOI: 10.1016/j.urology.2013.01.034
- Chen J., Quan C., Chang J. et al. Undifferentiated prostate sarcoma with cartilage metaplasia: a case report and review of the literature. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17(10):918–22.
- Janet N.L., May A.W., Akins R.S. Sarcoma of the prostate: a single institutional review. *Am J Clin Oncol* 2009;32(1):27–9. DOI: 10.1097/COC.0b013e31817b6061
- Stilgenbauer R., Benedict M., Bamshad R. et al. Sarcoma of the prostate: sonographic findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1789–93. DOI: 10.7863/jum.2007.26.12.1789
- Wakabayashi K., Konishi K., Komatsu T. et al. Radiation-induced sarcoma after radiation therapy for prostate adenocarcinoma. *IJU Case Rep* 2019;2(2):98–101. DOI: 10.1002/iju5.12052
- Prevost J.B., Bossi A., Sciort R. et al. Post-irradiation sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Tumori* 2004;90(6):618–21. DOI: 10.1177/030089160409000615
- Canfield S.E., Gans T.H., Unger P. et al. Prostradiation prostatic sarcoma: *de novo* carcinogenesis or dedifferentiation of prostatic adenocarcinoma? *Tech Urol* 2001;7(4):294–5.
- McKenzie M., MacLennan I., Kostashuk E. et al. Postirradiation sarcoma after external beam radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate: report of three cases. *Urology* 1999;53(6):1228. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00477-4
- Joerger M., Oehlschlegel C., Cerny T. et al. Postirradiation high-grade myofibroblastic sarcoma of the prostate – a rare entity of prostatic tumors – responding to liposomal Doxorubicin. *Onkologie* 2002;25(6):558–61. DOI: 10.1159/000068628

35. Thota V., Joseph K., Konduru S. et al. Synchronous development of prostate sarcoma and squamous cell carcinoma following radiotherapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2022;35(2):243–4. DOI: 10.1080/08998280.2021.1994909
36. Nghiem H.V., Sommer F.G., Moretto J.C. MRI of radiation-induced prostate sarcoma. *Clin Imaging* 1995;19(1):54–6. DOI: 10.1016/0899-7071(94)00017-7
37. Atherton P.J., Stockdale A.D., Rennie C.D. Sarcoma of the prostate treated with radiotherapy. *Clin Oncol* 1994;6(4):269–70. DOI: 10.1016/s0936-6555(05)80299-7
38. Froehner M., Bartholdt E., Meye A. et al. Adult prostate sarcoma diagnosed from tissue spontaneously excreted through the urethra. *Urol Oncol* 2004;22(2):119–20. DOI: 10.1016/S1078-1439(03)00120-0
39. Xu W., Dong H., Ru G. et al. ARID1A deficient undifferentiated spindle cell and rhabdoid sarcoma of the prostate: report of a unique case with emphasis on diagnostic implications. *Diagn Pathol* 2022;17(1):22. DOI: 10.1186/s13000-022-01198-4
40. Rojas-Jiménez A., Otero-García M., Mateos-Martin A. Stromal prostatic sarcoma: a rare tumor with rare clinical and imaging presentation. *J Radiol Case Rep* 2013;7(7):24–31. DOI: 10.3941/jrcr.v7i7.1177
41. Yang W., Liu A., Wu J. et al. Prostatic stromal sarcoma: a case report and literature review. *Medicine* 2018;97(18):e0495. DOI: 10.1097/MD.00000000000010495
42. Wang K.F., Wu B., Zhang Y. Adult prostate sarcoma: a report of 6 cases with clinical analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(7):617–9.
43. Ren F., Lu J., Wang J. et al. Adult prostate sarcoma: radiological-clinical correlation. *Clin Radiol* 2009;64(2):171–7. DOI: 10.1016/j.crad.2008.07.013
44. Ohashi M., Shiraiishi T., Fujihara A. et al. Detection of relatively poor but definitive blood supply in prostate stromal sarcoma using transrectal ultrasonography with superb microvascular imaging. *Int Cancer conf J* 2022;11(3):215–8. DOI: 10.1007/s13691-022-00552-z
45. Wu G., Sun R., Hong H. et al. Contrast-enhanced ultrasound diagnosis of prostatic sarcoma: two case reports. *Medicine* 2021;100(2):e24038. DOI: 10.1097/MD.00000000000024038
46. Guo L.H., Xu H.X., Fu H.J. et al. Contrast-enhanced ultrasound aids in the detection of prostate rhabdomyosarcoma: a case report and literature review. *Oncol Lett* 2015;10(3):1541–4. DOI: 10.3892/ol.2015.3449
47. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2018;39(2):e2–44. DOI: 10.1055/a-0586-1107
48. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов А.А. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2021;(3):37–70. DOI: 10.24835/1607-0771-2021-3-37-70
49. Barr R.G., Cosgrove D., Brock M. et al. WFUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography: part 5. Prostate. *Ultrasound Med Biol* 2017;43(1):27–48. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.020
50. Anbarasan T., Wei C., Bamber J.C. et al. Characterisation of prostate lesions using transrectal Shear Wave Elastography (SWE) ultrasound imaging: a systematic review. *Cancers* 2021;13(1):122. DOI: 10.3390/cancers13010122
51. Камалов А.А., Кадрев А.В., Митькова М.Д. и др. Использование прицельной биопсии под контролем эластографии сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы. Урология 2020;(6):106–13. DOI: 10.18565/urology.2020.6.106-113
52. Камалов А.А., Кадрев А.В., Митькова М.Д. et al. The use of targeted biopsy under shear wave elastography control in the diagnosis of prostate cancer. *Urologia* = *Urology* 2020;(6):106–13. (In Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.6.106-113
53. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов Д.М. и др. Прицельная эластометрия (эластография сдвиговой волной) в диагностике рака предстательной железы (предварительные результаты). Ультразвуковая и функциональная диагностика 2019;(1):17–29. DOI: 10.24835/1607-0771-2019-1-17-29
54. Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов Д.М. et al. Targeted elastometry (shear wave elastography) in the diagnosis of prostate cancer (preliminary results). *Ultraschall Med* 2019;(1):17–29. (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0771-2019-1-17-29
55. Bhargava R., Shia J., Hummer A.J. et al. Distinction of endometrial stromal sarcomas from “hemangiopericytomatous” tumors using a panel of immunohistochemical stains. *Modern Pathol* 2005;18(1):40–7. DOI: 10.1038/modpathol.3800248
56. Henry M., Britton C., Coco C. et al. Stromal sarcoma of the prostate. *Can J Urol* 2019;26(1):9683–5.
57. Busto Martín L., Carral Freire M., Hermida T. et al. Prostate sarcoma: report of 2 cases and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2014;67(8):699–704.
58. Lai R., Ding C. 18F-FDG PET/CT imaging in an adolescent patient with primary prostatic stromal sarcoma. *Clin Nucl Med* 2019;44(1):45–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002372

Вклад авторов

Н.И. Сорокин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.К. Дзитиев, Е.В. Афанасьевская, Э.А. Галлямов: получение данных для анализа;
А.В. Кадрев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста статьи;
Н.В. Данилова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
О.Ю. Нестерова, А.А. Стригунов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Д.А. Цигура: анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.А. Камалов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.I. Sorokin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
V.K. Dzitiev, E.V. Afanas'evskaya, E.A. Gallyamov: obtaining data for analysis;
A.V. Kadrev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
N.V. Danilova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
O.Yu. Nesterova, A.A. Strigunov: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
D.A. Tsigura: analysis of the obtained data, article writing;
A.A. Kamalov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.И. Сорокин / N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>
В.К. Дзитиев / V.K. Dzitiev: <https://orcid.org/0000-0001-7558-589X>
А.В. Кадрев / A.V. Kadrev: <https://orcid.org/0000-0002-6375-8164>
Н.В. Данилова / N.V. Danilova: <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>
О.Ю. Нестерова / O.Yu. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0003-3355-4547>
А.А. Стригунов / A.A. Strigunov: <https://orcid.org/0000-0003-4518-634X>
Д.А. Цигура / D.A. Tsigura: <https://orcid.org/0000-0002-0512-3152>
Е.В. Афанасьевская / E.V. Afanas'evskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0161-6072>
Э.А. Галлямов / E.A. Gallyamov: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>
А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

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: 25.10.2023. **Принята к публикации:** 06.02.2024.
Article submitted: 25.10.2023. **Accepted for publication:** 06.02.2024.

Клинический случай первичной транскорпоральной имплантации манжеты искусственного мочевого сфинктера

А.А. Томилов, Е.И. Велиев, Е.Н. Голубцова

Московский урологический центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;
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

В арсенале методов оперативного лечения стрессового недержания мочи у мужчин имплантация искусственного мочевого сфинктера занимает ведущую позицию. Несмотря на приемлемую эффективность, вмешательство сопряжено с риском осложнений, часть из которых требует удаления компонента или всей конструкции. В статье представлены клинический случай первичной транскорпоральной установки манжеты искусственного мочевого сфинктера и обзор литературы, посвященной этой теме.

Ключевые слова: недержание мочи, искусственный мочевого сфинктер, транскорпоральная установка манжеты

Для цитирования: 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: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-134-139>

Clinical case of primary transcorporal artificial urinary sphincter cuff implantation

A.A. Tomilov, E.I. Veliev, E.N. Golubtsova

Moscow Urological Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd 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

Among surgical methods of treatment of male stress urinary incontinence, implantation of an artificial urinary sphincter is the leading technique. Despite its acceptable effectiveness, the intervention carries a risk of complications, some of which require removal of a component or the entire device. The article presents a clinical case of primary artificial urinary sphincter cuff placement and literature review on this topic.

Keywords: urinary incontinence, artificial urinary sphincter, surgical treatment, transcorporal artificial urinary sphincter cuff

For citation: Tomilov A.A., Veliev E.I., Golubtsova E.N. Clinical case of primary transcorporal artificial urinary sphincter cuff implantation. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(1):134–9. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-134-139>

Введение

Имплантация искусственного мочевого сфинктера (ИМС) занимает ведущую позицию в арсенале методов оперативного лечения стрессового недержания мочи у мужчин [1]. Несмотря на приемлемую эффективность,

вмешательство сопряжено с риском осложнений, часть из которых требует удаления компонента или всей конструкции [2]. В 2002 г. M.L. Guralnick и соавт. описали технику транскорпоральной установки манжеты при ревизии ИМС у пациентов после эрозии или атрофии

уретры в месте стояния манжеты, суть которой заключается в сохранении белочной оболочки кавернозных тел на дорсальной поверхности уретры [3]. В подавляющем большинстве публикаций описанная техника используется при повторных вмешательствах после осложнений предшествующих имплантаций ИМС.

Представляем клинический случай первичной транскорпоральной установки манжеты ИМС у пациента с сочетанием нескольких факторов риска осложнений.

Клинический случай

Пациент К., 74 лет, обратился в клинику урологии Городской клинической больницы им. С.П. Боткина в ноябре 2022 г. с жалобами на недержание мочи, боли по задней поверхности левого бедра и левой стопе.

Из анамнеза известно, что в 2009 г. пациент перенес радикальную позадилонную простатэктомию с лимфаден-

эктомией по поводу аденокарциномы предстательной железы pT3bN0M0R0. После операции пациент отмечал подтекание мочи при напряжении, использовал 1 страховочную прокладку в сутки. В связи с развитием местного рецидива в 2010 г. проводилась дистанционная лучевая терапия на область малого таза и ложе предстательной железы суммарной общей дозой 50 Гр, затем 62 + 5 Гр. В 2016 г. на фоне клинической картины хронического болевого симптома и формирования трофических язв левой нижней конечности выявлено метастатическое поражение крестцового сплетения и крестцовых корешков слева, в дальнейшем – вовлечение в процесс левых отделов конского хвоста и изменения седалищного нерва. С 2016 по 2019 г. пациенту выполнены несколько курсов дистанционной лучевой терапии на области поражения и системная радиотерапия источником лютеции-177. Пациент продолжал получать гормональную терапию.

В течение нескольких месяцев до госпитализации больной отмечал прогрессивное увеличение объемов потерь мочи. Ведет малоподвижный образ жизни. В анамнезе вскрытие и дренирование абсцесса левого бедра, тромбоз левого бедра.

При осмотре обращают на себя внимание избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, отек левой нижней конечности. Дефектов и воспалительных изменений кожного покрова не отмечается.

Среди сопутствующих заболеваний ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность 2-го функционального класса, гипертоническая болезнь II степени, риск 4, хроническая почечная недостаточность II стадии, хроническая анемия легкой степени тяжести, ожирение I степени.

Согласно данным дневника мочеиспускания, пациент использовал 5–7 прокладок в сутки, объем потери мочи составлял примерно 1100 мл/сут.

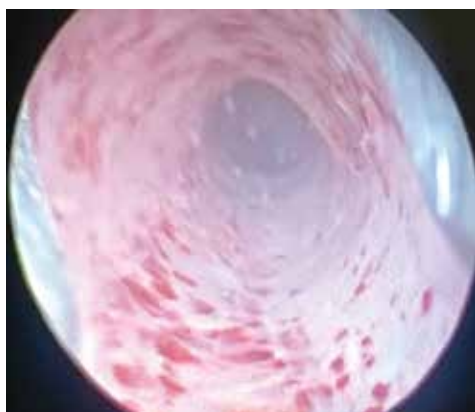


Рис. 1. Уретроскопия. Изменения слизистой оболочки бульбозного отдела мочеиспускательного канала

Fig. 1. Ureteroscopy. Changes in the mucosa of the bulbous urethra

Оценка объемов потерь мочи по краткой форме опросника Международной консультации по вопросам недержания мочи (ICIQ-UI Short form) у пациента до операции и через 12 мес после нее (ответы пациента выделены жирным шрифтом)

Evaluation of the volume of urine loss using the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI Short form) in the patient before surgery and 12 months after (the patient's responses are shown in bold)

Вопрос Question	До операции, балл Prior to surgery, score	После операции, балл After surgery, score
Как часто у Вас происходит непроизвольное выделение мочи? How often do you leak urine?	Никогда – 0 Примерно раз в неделю или реже – 1 2 или 3 раза в неделю – 2 Примерно раз в сутки – 3 Несколько раз в сутки – 4 Все время – 5 Never – 0 About once a week or less often – 1 2 or 3 times a week – 3 About once a day – 3 Several times a day – 4 All the time – 5	Никогда – 0 Примерно раз в неделю или реже – 1 2 или 3 раза в неделю – 2 Примерно раз в сутки – 3 Несколько раз в сутки – 4 Все время – 5 Never – 0 About once a week or less often – 1 2 or 3 times a week – 3 About once a day – 3 Several times a day – 4 All the time – 5

Вопрос Question	До операции, балл Prior to surgery, score	После операции, балл After surgery, score
Какой объем мочи обычно у Вас выделяется? How much urine do you usually leak?	Моча не выделяется – 0 Небольшой объем – 2 Умеренный объем – 4 Значительный объем – 6 None – 0 A small amount – 2 A moderate amount – 4 A large amount – 6	Моча не выделяется – 0 Небольшой объем – 2 Умеренный объем – 4 Значительный объем – 6 None – 0 A small amount – 2 A moderate amount – 4 A large amount – 6
В целом, насколько сильно непроизвольное выделение мочи мешает Вашей повседневной жизни? От 0 (совсем не мешает) до 10 (мешает очень сильно) Overall, how much does leaking urine interfere with your everyday life? From 0 (not at all) to 10 (a great deal)	7	2
Суммарный балл Total score	18	7

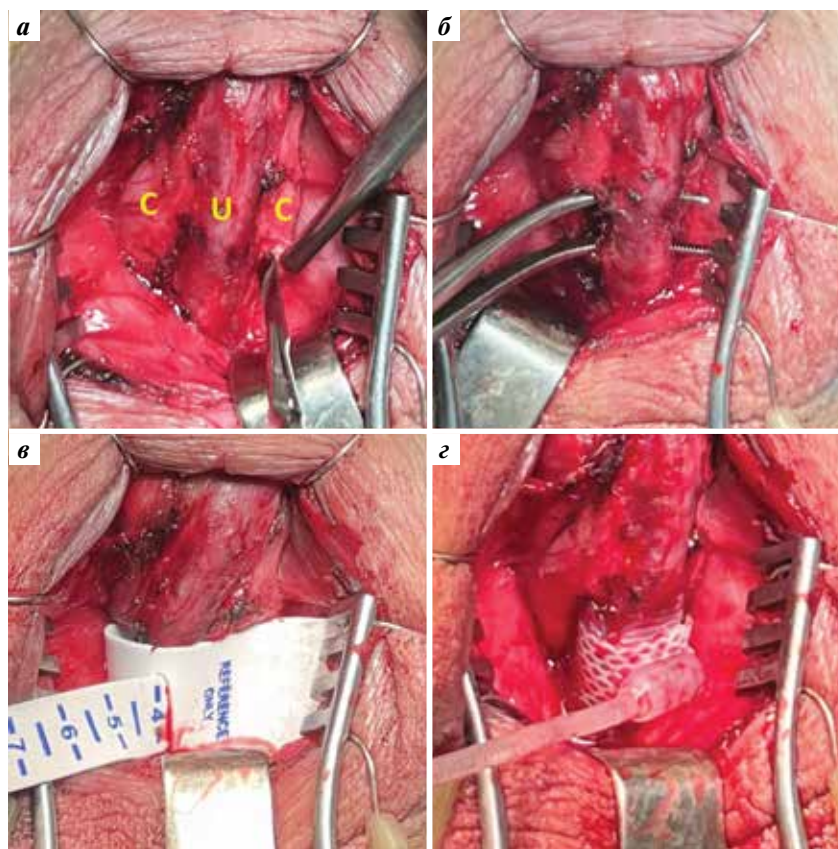


Рис. 2. Этапы транскорпоральной установки манжеты искусственного мочевого сфинктера: а – корпоротомия слева после выделения вентральных поверхностей кавернозных тел и уретры (С – кавернозное тело, U – уретра); б – в сформированный тоннель по дорсальной поверхности проведен диссектор; в – измерение окружности уретры; г – установлена манжета диаметром 4 см

Fig. 2. Stages of transcorporeal placement of artificial urinary sphincter cuff: а – corporotomy on the left after selection of the ventral surfaces of the corpus cavernosum and urethra (C – corpus cavernosum, U – urethra); б – a dissector is inserted into the formed tunnel along the dorsal surface; в – measurement of urethra circumference; г – a cuff with 4 cm diameter is installed

При микробиологическом исследовании мочи роста флоры не выявлено. При уретроцистоскопии уретра проходима на всем протяжении, слизистая оболочка белесая, с точечными геморрагиями (рис. 1), полного смыкания наружного сфинктера не отмечается. Емкость мочевого пузыря сохранена.

С помощью краткой формы опросника Международной консультации по вопросам недержания мочи (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form, ICIQ-UI Short form) перед операцией проведена субъективная оценка объемов потерь мочи и качества жизни (см. таблицу).

Перед операцией с пациентом проведена подробная беседа об особенностях вмешательства и рисках осложнений, получено информированное согласие. Установка ИМС AMS 800 выполнена в ноябре 2022 г.

Техника операции. Пациент был уложен в литотомическую позицию. Пеноскротальным доступом достигнута вентральная поверхность бульбозного отдела уретры и вентральные поверхности кавернозных тел. Уретра визуально истончена. Проведен продольный разрез белочной оболочки левого кавернозного тела на расстоянии около 5 мм латеральнее уретры. Аналогично корпоротомия выполнена справа. Дорсально относительно уретры от одного разреза к другому создан тоннель достаточной ширины сквозь кавернозную ткань. Кровотечение умеренное, гемостаз обеспечен коагуляцией. Дефектов уретры визуально не отмечается. При измерении окружность уретры с частью кавернозных тел составила 4 см. Установлена манжета соответствующего диаметра. Установка резервуара, помпы и соединение компонентов проведены по стандартной методике. Интраоперационно ИМС деактивирован. Основные этапы оперативного вмешательства отражены на рис. 2. За 1 ч до вмешательства и в течение 7 сут после него проводилась антибактериальная терапия: цефотаксим 1000 мг и ванкомицин 1000 мг 2 раза в сутки.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Катетер удален на 1-е сутки после вмешательства, швы сняты на 10-е сутки. ИМС активирован через 6 нед.

При наблюдении в течение 12 мес осложнений не отмечено. По результатам обследования при максимальном периоде наблюдения 12 мес объем потери мочи не превышает 30 мл/сут, пациент использует 1 страховочную прокладку в сутки. Динамика субъективной оценки объемов потерь мочи и качества жизни, связанного со здоровьем, по результатам опросника ICIQ-UI Short form, представлена в таблице.

Таким образом, удалось достичь удовлетворительных результатов в отношении сокращения объема потерь мочи (социальная континенция) и улучшения качества жизни пациента.

Обсуждение

Согласно данным литературы, наиболее частое немеханическое осложнение имплантации ИМС – эрозия уретры в месте стояния манжеты, частота развития которой составляет в зависимости от периода наблюдения от 5 до 8,5–15 % [3–8]. Это осложнение часто сопровождается перипротезной инфекцией [9]. Некоторые исследователи различают ранние эрозии (первые недели и месяцы), причиной которых является недиагностированное интраоперационное повреждение уретры во время ее мобилизации, и поздние эрозии. Наиболее часто описываемый фактор риска эрозии – лучевая терапия органов малого таза, которая приводит как к более частому, так и к более быстрому развитию эрозии уретры в месте стояния манжеты ИМС [5, 10]. Подобный эффект связан с микроциркуляторными и гистологическими изменениями тканей под воздействием облучения [11]. К другим факторам риска относят ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, диабет, низкий уровень тестостерона, курение, проведение эндоскопических манипуляций (цистоскопия, катетеризация), установку пенильного протеза, сведения о пластике уретры или эрозии уретры в анамнезе [3, 10, 12]. С учетом важности состояния мочеиспускательного канала при установке ИМС рядом авторов используется термин «хрупкая» (fragile) уретра [12–15].

Транскорпоральная техника установки манжеты ИМС впервые была описана M.L. Guralnick и соавт. в 2002 г. у пациентов после эрозии или атрофии уретры в месте стояния манжеты [3]. В последующих работах отмечено отсутствие различий в эффективности и качестве жизни пациентов, которым манжета установлена транскорпорально и традиционно [12, 16, 17]. Лишь в исследовании P.J. Smith и соавт. показано, что транскорпоральная установка манжеты ИМС связана с более частым возникновением острой задержки мочеиспускания и установкой цистостомы в послеоперационном периоде [18]. В подавляющем числе исследований транскорпоральная техника рекомендована при ревизии и повторной установке манжеты [12, 17–20]. Первичная транскорпоральная установка манжеты описана D. Lee и соавт. у 8 пациентов, ее эффективность и безопасность не отличились от таковых при ревизии [16].

В представленном нами клиническом случае помимо сочетания нескольких упомянутых факторов риска отмечены нейротрофические изменения и ожирение, имелись сведения о развитии гнойной инфекции в анамнезе. С учетом сочетания нескольких неблагоприятных факторов имплантации было принято решение о первичной транскорпоральной

установке манжеты ИМС, при этом интраоперационных осложнений не зафиксировано. При наблюдении 12 мес осложнений не отмечено, достигнуты успешные результаты имплантации как в отношении удержания мочи, так и в отношении качества жизни пациента.

Заключение

У отобранной группы пациентов с наличием одного или сочетанием нескольких факторов риска развития осложнений после установки ИМС возможно использование первичной транскорпоральной техники установки манжеты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023.
2. Corrales-Acosta E., Corrales M., Arenas-Aquino A.E. et al. 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
3. Guralnick M.L., Miller E., Toh K.L., Webster G.D. Transcorporeal artificial urinary sphincter cuff placement in cases requiring revision for erosion and urethral atrophy. *J Urol* 2002;167(5):2075–8.
4. Incontinence. Eds.: P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein. 6th edn. ICI-ICS. International Continence Society, Bristol UK, 2017. 2619 p.
5. 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. Available at: <https://www.ics.org/2021/abstract/4>.
6. Велiev Е.И., Томилов А.А. Современные возможности диагностики и лечения недержания мочи у мужчин. М.: АО «Видаль Рус», 2020. 80 с.
Veliev E.I., Tomilov A.A. Modern possibilities for diagnosing and treating urinary incontinence in men. М.: АО “Vidal Rus”, 2020. 80 p. (In Russ.).
7. Ortiz N.M., Wolfe A.R., Baumgarten A.S. et al. Artificial urinary sphincter cuff erosion heat map shows similar anatomical characteristics for transcorporeal and standard approach. *J Urol* 2020;204(5):1027–32. DOI: 10.1097/JU.0000000000001148
8. Велiev 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
9. Велiev Е.И., Голубцова Е.Н., Томилов А.А. Возможности оперативного лечения пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Онкохирургия* 2014;(1):17–21.
Veliev E.I., Golubtsova E.N., Tomilov A.A. Possibilities of surgical treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy. *Onkokhirurgiya = Oncosurgery* 2014;(1):17–21. (In Russ.).
10. 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
11. Hughes M., Caza T., Li G. et al. Histologic characterization of the post-radiation urethral stenosis in men treated for prostate cancer. *World J Urol* 2020;38(9):2269–77. DOI: 10.1007/s00345-019-03031-y
12. 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/auaj.6431
13. 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
14. 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
15. El-Akri M., Bentellis I., Tricard T. et al. Transcorporeal vs. bulbar artificial urinary sphincter implantation in male patients with fragile urethra. *World J Urol* 2021;39(12):4449–57. DOI: 10.1007/s00345-021-03783-6
16. Lee D., Zafirakis H., Shapiro A. et al. Intermediate outcomes after transcorporeal placement of an artificial urinary sphincter. *Int J Urol* 2012;19(9):861–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03034.x
17. Wiedemann L., Cornu J.N., Haab E. et al. Transcorporeal artificial urinary sphincter implantation as a salvage surgical procedure for challenging cases of male stress urinary incontinence: surgical technique and functional outcomes in a contemporary series. *BJU Int* 2013;112(8):1163–8. DOI: 10.1111/bju.12386
18. Smith P.J., Hudak S.J., Scott J.F. et al. Transcorporeal artificial urinary sphincter cuff placement is associated with a higher risk of postoperative urinary retention. *Can J Urol* 2013;20(3):6773–7.
19. Zheng D.C., Xie M.K., Bao J.W. et al. Transcorporeal artificial urinary sphincter cuff placement in a case requiring revision for urethral atrophy. *J Vis Exp* 2022;(184). DOI: 10.3791/63678
20. Hernández-Hernández D., Ortega-González M.Y., Padilla-Fernández B., Castro-Díaz D.M. Artificial urinary sphincter in a high-risk urethra: transcorporeal gullwing modification description of the technique. *Turk J Urol* 2022;48(6):460–4. DOI: 10.5152/tud.2022.22134

Вклад авторов

А.А. Томилов: разработка концепции исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.И. Велiev: 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 the research concept, obtaining and analysis data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.I. Veliev: development the research concept and design, obtaining and analysis data, 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: 28.12.2023. **Принята к публикации:** 27.01.2024.

Article submitted: 28.12.2023. **Accepted for publication:** 27.01.2024.

Клинический случай лечения карциномы урахуса

Н.С. Нургалиев¹, Е.А. Уколова¹, Э.Б. Сатбаева², А.А. Айдаркулов¹, Г.Т. Рахимов¹

¹Almaty SEMA Hospital; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Наурызбай Батыра, 31;

²Алматинский онкологический центр; Республика Казахстан, 050060 Алматы, ул. Утепова, 7а

Контакты: Нуржан Серикович Нургалиев nurgaliyev.ns@gmail.com

Рак урахуса является редкой патологией нижних мочевых путей. В обзоре самой большой серии случаев 5-летняя общая выживаемость составляет около 50 %. Плохой прогноз в основном объясняется поздней стадией из-за относительного отсутствия симптомов при локализованном заболевании, сложности идентификации с помощью цистоскопии и отсутствия четкого консенсуса в отношении исследования и лечения локализованных и поздних стадий заболевания.

В статье представлен случай лечения пациентки 46 лет с первичной карциномой урахуса. По данным цистоскопии ближе к верхушке выявлено образование мочевого пузыря. При проведении магнитно-резонансной томографии органов малого таза – картина злокачественного новообразования мочевого пузыря с прорастанием в паравезикальную клетчатку и переднюю стенку мочевого пузыря. Пациентке проведено хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией.

Ключевые слова: карцинома урахуса, рак мочевого пузыря, химиотерапия рака урахуса, лечение карциномы урахуса

Для цитирования: Нургалиев Н.С., Уколова Е.А., Сатбаева Э.Б. и др. Клинический случай лечения карциномы урахуса. Онкоурология 2024;20(1):140–5. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-140-145>

Clinical case of urachal carcinoma treatment

N.S. Nurgaliyev¹, E.A. Ukolova¹, E.B. Satbaeva², A.A. Aydarkulov¹, G.T. Rakhimov¹

¹Almaty SEMA Hospital; 31 Nauryzbay Batyra St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

²Almaty Oncology Center; 7a Uteпова St., Almaty 050060, Republic of Kazakhstan

Contacts: Nurzhan Serikovich Nurgaliyev nurgaliyev.ns@gmail.com

Urachal carcinoma is a rare pathology of the lower urinary tract. In a review of the largest case series, five-year overall survival was about 50 %. The poor prognosis is mainly attributed to advanced stage of the disease due to relative absence of symptoms in localized disease, the difficulty of identification by cystoscopy, and the lack of clear consensus regarding investigation and treatment of localized and advanced disease.

We report a case of treatment of a 46-year-old patient with primary urachal carcinoma. Cystoscopy revealed a lesion on the bladder closer to the apex. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs revealed a picture of a malignant neoplasm of the bladder with growth into the paravesical tissue and the anterior wall of the bladder. The patient underwent surgery followed by adjuvant chemotherapy.

Keywords: urachal carcinoma, bladder cancer, chemotherapy of urachal cancer, treatment of urachal carcinoma

For citation: Nurgaliyev N.S., Ukolova E.A., Satbaeva E.B. et al. Clinical case of urachal carcinoma treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(1):140–5. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-140-145>

Введение

Урахус представляет собой рудиментарный трубчатый орган, соединяющий верхушку мочевого пузыря с пупком. Согласно топографической анатомии урахус расположен между брюшиной и поперечной фасциями живота. Образуясь из верхнего отдела

аллантаиса, в период эмбриогенеза способствует выведению мочи плода в околоплодные воды. Начиная с 5-го месяца внутриутробного развития происходит облитерация урахального протока, и уже к моменту рождения он превращается в облитерированную пупочную связку. Более чем у половины взрослых людей

в протоке может оставаться узкий канал, выстланный переходным эпителием. Иногда проток облитерируется не полностью, в результате чего могут формироваться различные аномалии (кисты, дивертикулы). В отдельных случаях в эпителии урахуса происходит железистая метаплазия, которая может привести к развитию рака урахуса, например слизеобразующей аденокарциномы [1].

Одним из первых, подробно описавшим в 1930 г. строение и формирование урахуса, был R.C. Begg [1]. Рак урахуса является относительно редкой онкологической патологией. Согласно данным литературы, он выявляется в 0,35–0,7 % всех случаев онкологических заболеваний мочевого пузыря, его доля среди всех злокачественных опухолей составляет всего 0,01 % [2]. Анатомическое расположение урахуса предопределяет выявление опухоли по передней поверхности и в области верхушки мочевого пузыря. Как правило, рак урахуса имеет эндофитный рост, а ввиду экстравезикального и внебрюшинного расположения в начальных стадиях практически не выявляется. Все это способствует дальнейшей локальной инвазии, и, как правило, заболевание диагностируют либо при местно-распространенной, либо при метастатической стадии [3].

Ввиду малого числа пациентов с данной патологией больших проспективных рандомизированных исследований не проводилось, а выбор тактики лечения основывается на серии случаев, полученных из медицинской литературы.

Мы представляем клинический случай лечения карциномы урахуса у женщины 46 лет, а также краткий обзор литературы, посвященной данной крайне редкой патологии.

Клинический случай

Пациентка К., 46 лет, в апреле 2023 г. поступила в клинику *Almaty SEMA Hospital* (Алматы) с жалобами на дизурию, боли над лоном, чувство распирания и тяжести над лоном, примесь крови в моче.

По данным цистоскопии на 12 ч ближе к верхушке выявлено образование мочевого пузыря. Выполнена биопсия. Гистологическое заключение: больше данных о высокодифференцированной аденокарциноме G1.

Результат магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза: картина злокачественного новообразования мочевого пузыря с прорастанием в паравезикальную клетчатку и переднюю стенку мочевого пузыря.

Пациентке 13.04.2023 была проведена лечебно-диагностическая трансуретральная резекция мочевого пузыря. Послеоперационное гистологическое заключение: 1) фрагментированные ткани аденокарциномы, более соответствующей эндометриоидной аденокарциноме, Grade II; 2) фрагментированные участки слизистой, подслизистой и мышечной оболочек мочевого пузыря с участками

инвазии аденокарциномы до мышечного слоя. Рекомендуется обследование полости и шейки матки, толстого и прямого кишечника.

Проведен консилиум совместно с онкогинекологами. Пациентке предложено оперативное лечение (вскрытие? ревизия?). Возможно проведение гистерэктомии с резекцией мочевого пузыря, а также решено сделать пересмотр стеклопрепаратов в референсном центре патоморфологии при Алматинском онкологическом центре.

Результат пересмотра стеклопрепаратов: в материале трансуретральной резекции фрагменты стенки мочевого пузыря с ростом аденокарциномы с кишечной дифференцировкой и инвазией в мышечную оболочку. Данные иммуногистохимического исследования: реакция на GATA3, Estrogen Receptor отрицательная, на CDX2 – диффузно положительная на опухолевых железах. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип наиболее соответствуют карциноме мочевого пузыря (*Urachalcarcinoma*, ICD-0 Code 8010/3) с инвазией в мышечную оболочку мочевого пузыря, pT2.

С учетом данных МРТ органов малого таза, гистологического и иммуногистохимического исследований предложено оперативное лечение – иссечение урахуса с резекцией мочевого пузыря.

Через 1 мес пациентка была госпитализирована повторно для выполнения указанного объема операции. Больную стали беспокоить тяжесть внизу живота и пальпируемое образование ниже пупка, которое появилось в последние 7–10 дней. Ниже пупка по средней линии пальпируется образование размером 5 × 4 см, плотной консистенции, малоподвижное, умеренно болезненное (отмечен рост образования менее чем за месяц!).

В мае 2023 г. выполнено оперативное вмешательство – нижнесрединная лапаротомия, тотальное иссечение урахуса (с образованием) с прилегающей частью брюшины, апоневроза и мышц передней брюшной стенки с резекцией мочевого пузыря единым блоком (образование резецировано в пределах визуально здоровых тканей (рис. 1)). При ревизии в области верхушки и передней стенки мочевого пузыря визуализируется прорастание опухоли урахуса в полость мочевого пузыря на участке до 5 см. Целостность мочевого пузыря восстановлена двухрядным атравматическим швом. В малый таз брюшной полости и ретицево пространство установлены 2 дренажа. Через 2 сут дренажи удалены.

На 5-е сутки пациентка была выписана на амбулаторное лечение. На 14-е сутки удален уретральный катетер после контрольной цистографии, пациентка моет самостоятельно.

Послеоперационное гистологическое заключение: аденокарцинома урахуса, Grade II, с прорастанием всех слоев стенки мочевого протока, стенки мочевого пузыря, включая прилегающую паравезикальную клетчатку, стадия IIIA, pT3NxMx. Инвазии опухоли в скелетную мышцу не обнаружено.



Рис. 1. Удаленный макропрепарат единым блоком — урахус с образованием, стенкой мочевого пузыря, паравезикальной клетчаткой, прилежащей париетальной брюшиной, частью апоневроза и мышцами передней брюшной стенки

Fig. 1. En bloc resected specimen — urachus with the tumor, bladder wall, paravesical tissue, adjacent peritoneum, part of the aponeurosis, and muscles of the anterior abdominal wall

Гистологически опухоль была четко отграничена от нормальной эпителиальной выстилки и имела вид аденокарциномы кишечного типа, состоящей из тубулярных умеренно полиморфных структур из скученных атипичных столбчатых клеток с гиперхромными ядрами (рис. 2).

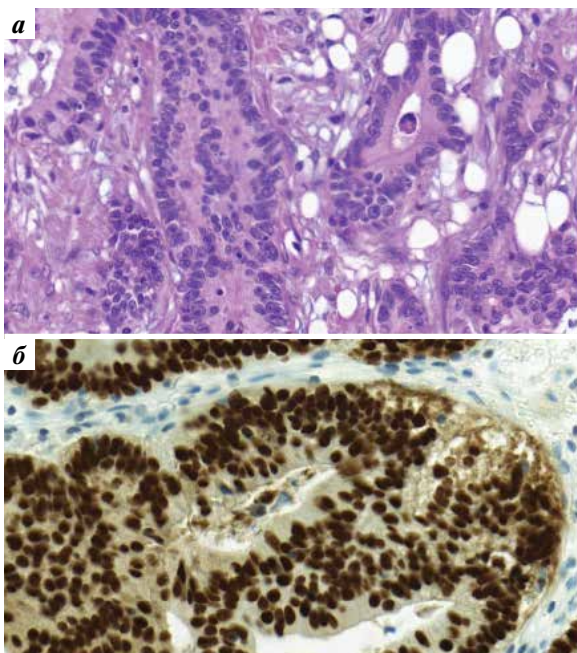


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование: карцинома урахуса ацинарного строения с положительной экспрессией CDX2 (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$ (а)); реакция на CDX2, $\times 10$ (б)
Fig. 2. Immunohistochemical examination: urachal carcinoma of acinar structure with positive CDX2 expression (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$ (a); CDX2 reaction, $\times 10$ (b))

При иммуногистохимическом исследовании диаминобензидиновым методом на иммуноштейнере BenchMark Ultra (Ventana) выявлены положительное окрашивание с антителами к CDX2 и отрицательное окрашивание с антителами к GATA3 (см. рис. 2, рис. 3).

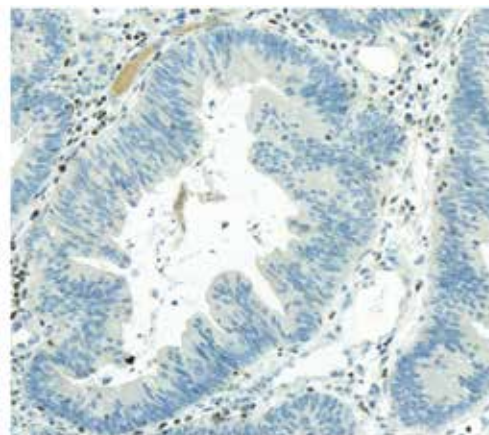


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование: карцинома урахуса с отрицательной экспрессией GATA3 (внутренний положительный контроль — малые лимфоциты стромы)

Fig. 3. Immunohistochemical examination: urachal carcinoma with negative GATA3 expression (small stromal lymphocytes as internal positive control)

С учетом указанных клинических данных и топографии опухоли был установлен диагноз: карцинома урахуса низкой степени злокачественности.

Карциномы урахуса развиваются из остатков мочевого протока и гистологически сходны с метастазами аденокарциномы толстой кишки или с их прямым прорастанием в стенку мочевого пузыря, однако стадия процесса и, соответственно, течение могут различаться, что делает актуальным проведение дифференциального диагноза с учетом клинито-топографических особенностей [4].

С учетом местно-распространенного процесса пациентке в адьювантном режиме было проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX (фторурацил, оксалиплатин).

Обсуждение

Рак урахуса является редкой патологией нижних мочевых путей. Согласно данным литературы, это заболевание чаще встречается у мужчин. Так, в базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) соотношение мужчин и женщин 1,44:1. На основании 17 сообщений средний возраст пациентов при постановке диагноза составляет 52 (20–90) года, что меньше, чем при неурасальных аденокарциномах мочевого пузыря (средний возраст 69 лет). В самой большой серии

5-летняя общая выживаемость составляет около 50 %. Плохой прогноз в основном объясняется поздней стадией заболевания из-за относительного отсутствия симптомов при локализованном заболевании, сложности идентификации с помощью цистоскопии и отсутствия четкого консенсуса в отношении исследования и лечения локализованных и поздних стадий заболевания [5].

Аденокарцинома является наиболее часто встречающимся гистологическим типом (до 85 %) рака урахуса и наблюдается у 10 % больных с опухолями мочевого пузыря. Часто встречается муцинозная аденокарцинома урахуса. Другие гистологические типы относительно редки и включают плоскоклеточный и переходно-клеточный рак урахуса. В литературе также описаны случаи развития первичных герминогенных опухолей урахального протока. Общая выживаемость, по-видимому, различна для разных гистологических типов рака урахуса [6].

В клинической практике наиболее часто для стадирования рака урахуса используют классификацию S. Sheldon и соавт. 1984 г. [7] (см. таблицу).

Как видно из приведенной классификации, рак урахуса склонен как к местно-инвазивному росту, так и к метастазированию. Чаще всего наблюдаются метастазы в регионарных тазовых лимфатических узлах, а среди гематогенных метастазов наиболее часто можно встретить вторичные изменения в костях скелета, печени и легких [6].

Классификация рака урахуса S. Sheldon и соавт. (1984) [7]
Classification of urachal carcinoma per S. Sheldon et al. (1984) [7]

Стадия Stage	Характеристика Characteristic
I	Опухоль, ограниченная слизистой оболочкой No invasion beyond the urachal mucosa
II	Опухоль с инвазией, ограниченная урахусом Invasion confined to the urachus
III	Местно-распространенный процесс Locally advanced process
A	Местное распространение на мочевой пузырь Local extension into the bladder
B	Местное распространение на брюшную стенку Local extension into the abdominal wall
C	Местное распространение на брюшину Local extension into the peritoneum
D	Местное распространение рака урахуса на внутренние органы, кроме мочевого пузыря Local extension into the viscera other than the bladder
IV	Метастатический процесс Metastatic process
A	Метастазы в лимфатических узлах Metastases in the regional lymph nodes
B	Отдаленные метастазы Distant metastases

Из-за топографии рак урахуса обычно проявляется как опухоль мочевого пузыря, в исключительных случаях как передняя пупочная или экстраперитонеальная опухоль. Опухоль может развиваться в любом из сегментов сохранившегося урахуса, до поздних стадий не проявляя себя клинически. В 50–70 % случаев опухоль обнаруживают случайно при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. Для уточняющей диагностики используют МРТ и компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и малого таза, что позволяет определить характер, локализацию и распространенность процесса. Так, при КТ опухоль урахуса может выглядеть солидным образованием и/или иметь кистозный компонент. Таким образом, наличие солидной опухоли в проекции верхушки мочевого пузыря с экстрапузырным компонентом, с кистозным компонентом или без него, особенно с кальцификацией, может вызывать подозрение на рак урахуса [8].

В первичной диагностике МРТ органов малого таза имеет ряд преимуществ. Во-первых, опухоль неоднородна и имеет высокую интенсивность на T2-взвешенных изображениях. Во-вторых, МРТ имеет хорошую визуализацию в нескольких плоскостях и может быть более эффективной, чем КТ, для определения поражения соседних органов, таких как мочевой пузырь. КТ и МРТ могут использоваться в клинической оценке для уточнения диагноза рака урахуса и оценки его локорегионарного распространения [8].

Хирургическое лечение занимает основное место в терапевтической тактике. Согласно данным литературы, объем операции должен включать удаление самого пупка, что увеличивает медиану выживаемости, по сравнению со случаями, когда операция выполнялась без умбиликтомии [9, 10]. Рекомендуемый объем операции – удаление урахального протока единым блоком с резекцией мочевого пузыря (парциальной цистэктомией) или радикальной цистэктомией (в зависимости от объема поражения). В одном из метаанализов проводилось сравнение результатов радикальной цистэктомии при раке урахуса с парциальной цистэктомией. Исследование было ретроспективным и включало 420 пациентов, оперативному лечению были подвергнуты 86,5 %. При этом наиболее распространенным видом операции была частичная цистэктомия (резекция) – 52,4 %. Пятилетние показатели общей выживаемости и канцерспецифической выживаемости составили 51 и 57 % соответственно. Степень и стадия были независимо связаны со смертностью от рака. Показатели смертности не различались между пациентами, перенесшими частичную цистэктомию и радикальную цистэктомию/экзентерацию ($p = 0,165$), даже после контроля стадии опухоли [11].

Касательно вопроса выполнения тазовой лимфодиссекции. Согласно данным большинства источников литературы, обширная тазовая лимфодиссекция

ассоциирована с высокой частотой осложнений [9]. По данным метаанализа, лимфаденэктомия была выполнена 38 % пациентов, у 17 % из них выявлены положительные лимфатические узлы. Согласно данным SEER, лимфаденэктомия, по-видимому, связана с радикальной цистэктомией, поскольку 8, 44,1 и 78 % пациентов, перенесших местное иссечение, частичную и радикальную цистэктомию соответственно, имели документально подтвержденное удаление лимфатических узлов. В целом только у 13,4 % больных выявлены положительные лимфатические узлы [10]. Таким образом, терапевтическая роль, а также объем диссекции нуждаются в дальнейшем изучении.

Применение химиотерапии в неoadъювантном или адъювантном режиме при карциноме урахуса не имеет рекомендательного характера. Однако, согласно ряду сообщений о применении лекарственной терапии в послеоперационном периоде, у пациентов группы высокого риска прогрессирования отмечались хорошие отдаленные результаты [6]. Важным вопросом на сегодняшний день остается выбор предпочтительного режима химиотерапии. Тем не менее основным препаратом выбора является платиновый агент (цисплатин), как и в случае классической уротелиальной карциномы. Допустимы применение цисплатина в монорежиме, а также сочетание с другими цитостатическими агентами, в том числе схемы CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, циклофосфамид). Кроме этого, ввиду определенного сходства с раком толстой кишки схемы лечения включают режимы, которые часто применяются при опухолях гастроинтестинального тракта, – FOLFOX и FOLFIRI (фторурацил, иринотекан) [12, 13].

В большом метаанализе сравнивалась эффективность химиотерапии на основе цисплатина в монорежиме, фторурацила в монорежиме и комбинации фторурацила с цисплатином, а также других химиотерапевтических препаратов. Всего были проанализированы данные 74 пациентов. В результате частота ответов была статистически значимо выше в группах фторурацила и комбинации фторурацила с цисплатином (44 и 43 % соответственно), чем в группе без использования фторурацила (9 %). В статье описаны следующие режимы, в которые были включены 2 перечисленных препарата: фторурацил + лейковорин/гемцитабин/цисплатин; фторурацил/интерферон альфа/цисплатин; фторурацил/оксалиплатин и фторурацил/цисплатин [3].

В проспективном исследовании M.D. Galsky и соавт. сообщают о 20 пациентах, в том числе 6 больных карциномой урахуса, получавших ифосфамид, паклитаксел и цисплатин. У 35 % пациентов достигнут положительный эффект. Выживаемость пациентов с аденокарциномой составила 24,8 мес [14]. В крупной серии работ A.O. Siefker-Radtke и соавт. сообщается об общем уровне ответа 33 % при использовании схемы с включением платины [9]. В работе H.A. Jung и соавт. продемонстрирована разнородность лечения 10 пациентов с карциномой урахуса, получавших в общей сложности 24 различные схемы паллиативного лечения. Схемы на основе фторурацила, таксанов и гемцитабина были наиболее распространенными, и в целом частота объективного ответа на все химиотерапевтические схемы составила 16,7 % [15].

Таким образом, в настоящее время польза адъювантной химиотерапии неизвестна и оптимальный режим не установлен. Однако при необходимости проведения химиотерапии и отсутствии данных высокого доказательного уровня предлагается применение схемы FOLFOX в качестве предпочтительной.

Касательно роли радиологического воздействия: в более ранних источниках литературы указывалось на отсутствие эффекта от лучевой терапии ввиду слабой чувствительности. Согласно базе данных SEER, лучевая терапия выполнялась только в 10 % случаев карциномы урахуса, в части из них в комбинации с хирургическим лечением при положительном хирургическом крае, в части в виде монотерапии у неоперабельных пациентов, однако без явного преимущества в показателях выживаемости [2, 6].

Заключение

Малочисленность случаев рака урахуса и, соответственно, отсутствие многоцентровых клинических и рандомизированных исследований объясняют неимение стандартов диагностики и разногласия по поводу применения адъювантной терапии. Изучение молекулярных особенностей этой опухоли может улучшить понимание патологии и определить целевые подходы к лечению этого редкого заболевания. Наконец, участие в клинических исследованиях, где это возможно, позволяет расширять область знаний в лечении карциномы урахуса. Совместные усилия, направленные на улучшение результатов терапии пациентов, включают создание национальной или международной клинической базы данных и стандартизацию подходов к лечению данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Begg R.C. Theurachus: its anatomy, histology and development. *J Anat* 1930;64:170–83.
2. WHO classification of tumours series. 5th edn. Vol. 8. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.
3. Szarvas T., Modos O., Niedworok C. et al. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma – a comprehensive review with meta-analysis of 1010 cases. *Urol Oncol* 2016;34:388–98. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.04.012
4. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladderadenourachal.html>.
5. Molina J.R., Quevedo J.F., Furth A.F. et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer* 2007;110(11):2434–40. DOI: 10.1002/cncr.23070
6. Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician's guide for treatment. *Semin Oncol* 2012;39(5):619–24. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.08.011
7. Sheldon C.A., Clayman R.V., Gonzalez R. et al. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984;131(1):1–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50167-6
8. Kryszewicz S. Diagnosis of urachal carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 1990;14(3):251–4. DOI: 10.1016/0899-7071(90)90085-p
9. Siefker-Radtke A.O., Gee J., Shen Y. et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003;169(4):1295–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000054646.49381.01
10. Henly D.R., Farrow G.M., Zincke H. Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* 1993;42(6):635–9. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90526-g
11. Mylonas K.S., O'Malley P., Ziogas I.A. et al. Malignant urachal neoplasms: a population-based study and systematic review of literature. *Urol Oncol* 2017;35(1):33e11–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.07.021
12. Kikuchi M., Kamei S., Morirama Y. et al. Case of urachal cancer treated by neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX4 (oxaliplatin, 5-FU and leukovolin). *Hinyokika Kyo* 2008;54(8):557–9.
13. Kume H., Tomita K., Takahashi S., Fukutani K. Irinotecan as a new agent for urachal cancer. *Urol Int* 2006;76(3):281–2. DOI: 10.1159/000091635
14. Galsky M.D., Iasonos A., Mironov S. et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology* 2007;69:255–9. DOI: 10.1016/j.urology.2006.10.029
15. Jung H.A., Sun J.M., Park S.H. et al. Treatment outcome and relevance of palliative chemotherapy in urachal cancer. *Chemotherapy* 2014;60(2):73–80. DOI: 10.1159/000368071

Вклад авторов

Н.С. Нургалиев: получение данных для написания статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Уколова: анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Э.Б. Сатбаева: анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Айдаркулов, Г.Т. Рахимов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.S. Nurgaliyev: obtaining data for writing an article, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Ukolova: analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.B. Satbaeva: analysis of the obtained data, article writing;

A.A. Aydarkulov, G.T. Rakhimov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Нургалиев / N.S. Nurgaliyev: <https://orcid.org/0000-0001-8473-6645>

Е.А. Уколова / E.A. Ukolova: <https://orcid.org/0009-0004-1163-5973>

Э.Б. Сатбаева / E.B. Satbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1456-0047>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 08.01.2024. Принята к публикации: 02.04.2024.

Article submitted: 08.01.2024. Accepted for publication: 02.04.2024.

Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия

М.Д. Тер-Ованесов^{1,2}, Д.М. Ягудаев^{1,3}, Е.В. Аниканова^{1,2}, К.И. Медведев²

¹ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будаевская, 2;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

Статья посвящена современным методам диагностики и лечения олигометастатического рака предстательной железы на основании анализа большого количества данных литературы. Основная цель метастазнаправленной терапии при олигометастатическом раке предстательной железы – замедление прогрессирования метастатического процесса, увеличение времени до начала паллиативной андрогендепривационной терапии и излечение пациента. В настоящее время недостаточно высококачественных данных о лечении и эффективности метастазнаправленной терапии. Необходимо стандартизировать терминологию, использовать весь потенциал визуализации позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с простатическим специфическим мембранным антигеном, комбинировать ее с молекулярно-генетическими исследованиями и стратифицировать факторы риска для каждого пациента в отдельности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, олигометастаз, метастазнаправленная терапия, андрогендепривационная терапия

Для цитирования: Тер-Ованесов М.Д., Ягудаев Д.М., Аниканова Е.В., Медведев К.И. Олигометастатический рак предстательной железы: локальное лечение и метастазнаправленная терапия. Онкоурология 2024;20(1):146–52. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-146-152>

Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy

M.D. Ter-Ovanesov^{1,2}, D.M. Yagudaev^{1,3}, E.V. Anikanova^{1,2}, K.I. Medvedev²

¹Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Daniel Meerovich Yagudaev y.d.m.21@mail.ru

The article is dedicated to the modern methods of diagnosis and treatment of oligometastatic prostate cancer based on a large amount of literature data. The main goal of metastasis-directed therapy in oligometastatic prostate cancer is slowing of metastatic process, increased time to palliative androgen deprivation therapy, and cure of the patient. Currently, there is not enough high-quality data on treatment and effectiveness of metastasis-directed therapy. Terminology standardization, use of the full potential of positron emission tomography/computed tomography imaging with prostate-specific membrane antigen, its combination with molecular and genetic tests, and stratification of risk factors for each individual patient are necessary.

Keywords: prostate cancer, oligometastasis, metastasis-directed therapy, androgen-deprivation therapy

For citation: Ter-Ovanesov M.D., Yagudaev D.M., Anikanova E.V., Medvedev K.I. Oligometastatic prostate cancer: local treatment and metastasis-directed therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):146–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-146-152>

Введение

По данным за 2021 г., в России рак предстательной железы (РПЖ) занимал 3-е место (15,1 %) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения [1]. При этом, согласно данным мировой статистики, в развитых странах распространенность метастатического РПЖ составляет 10–20 % от общего числа пациентов с РПЖ [2–5]. Схожая статистика наблюдается и в России: ежегодно число пациентов с IV стадией РПЖ увеличивается. В 2016 г. число впервые выявленных случаев злокачественных новообразований предстательной железы IV стадии составляло 17,8 %, в 2021 г. – уже 22,2 % [6]. Стоит отметить, что определенный процент этих пациентов имеют олигометастазы, наличие данного фактора может кардинально изменить подход к лечению таких больных.

Впервые концепцию о существовании олигометастатического заболевания выдвинули S. Hellman и R.R. Weichselbaum. Они предположили, что есть промежуточное состояние между клинически локализованным заболеванием и полиметастатическим процессом [7]. На сегодняшний день существует 2 гипотезы о механизме олигометастатического заболевания. Первая гипотеза говорит о том, что первичная опухоль гетерогенна и в ней имеются «олигометастатические» и «полиметастатические» клоны опухолевых клеток, которые обладают различным метастатическим потенциалом, определяющим дальнейшее течение болезни. В свою очередь, согласно второй гипотезе, «полиметастатические» клоны могут возникать в результате селекции клеток в олигометастатических очагах, т. е. олигометастазы могут быть переходной стадией общего метастатического прогрессирования [8].

С учетом этих гипотез, по мнению разных авторов, олигометастатическое заболевание представляет собой уникальную возможность для метастазнаправленной терапии (МНТ) на все видимые очаги заболевания и уничтожения олигометастатической колонии до того, как она сможет биологически эволюционировать в более агрессивный фенотип с неблагоприятными последствиями, включая потенциальную конверсию в полиметастатическое заболевание [9].

На сегодняшний день, согласно консенсусу 2020 г., олигометастатическое заболевание может быть определено как ограниченное количество метастатических очагов (от 1 до 5) при контролируемой первичной опухоли (опционально) и возможности проведения безопасного локального воздействия (лучевой терапии, хирургии и др.) на все видимые олигометастатические очаги [10].

Для олигометастатического РПЖ (ОМРПЖ) важно различать 3 основных «сценария»:

- синхронные олигометастазы (*de novo* ОМРПЖ) – олигометастатические очаги, диагностированные одновременно с первичной опухолью либо в течение

6 мес после радикального лечения первичной опухоли;

- метакронные олигометастазы (олигорезидив) – олигометастатические очаги, диагностированные в течение более чем 6 мес после радикального лечения первичной опухоли, в периоде наблюдения, без активного системного лечения;
- индуцированные олигометастазы (олигопрогрессия) – прогрессирование заболевания в пределах 1–2 органов после полного ответа или продолжительной стабилизации на фоне текущего системного лечения [10].

Важный критерий выявления пациентов с ОМРПЖ – единый стандарт обследования. Традиционные исследования для определения локализации и распространенности РПЖ включают пальцевое ректальное исследование, трансуретральное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ), остеосцинтиграфию и мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию, но чувствительность этих методов для выявления метастатического заболевания ограничена [11].

Однако общепринятые методы диагностики РПЖ изменились с внедрением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), которая полезна при постановке диагноза как первичного, так и рецидивирующего РПЖ. ПСМА представляет собой трансмембранный белок, который экспрессируется на клеточной мембране почти всех клеток РПЖ [12].

В рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающем визуализацию ПЭТ/КТ с ПСМА, было установлено, что чувствительность этого метода составляет 85 % против 38 % для обычной визуализации, что приводит к увеличению выявляемости метастазов на 27 %. ПЭТ/КТ с ПСМА превосходила КТ и остеосцинтиграфию в выявлении как узловых заболеваний органов малого таза (91 % против 59 %), так и отдаленных метастазов (95 % против 74 %) [13]. Однако точность диагностики ПЭТ/КТ с ПСМА зависит от концентрации простатического специфического антигена (ПСА) в периферической крови: положительные результаты сканирования ПЭТ/КТ с ПСМА при уровне ПСА >2 нг/мл составили 95 %, тогда как при очень низких уровнях ПСА <0,2 нг/мл суммарная оценка положительного результата сканирования ПЭТ/КТ с ПСМА – 33 % [14]. Несмотря на этот недостаток при очень низких уровнях ПСА, диагностическая точность ПЭТ/КТ с ПСМА значительно превосходит таковую традиционных методов визуализации [15].

В другом исследовании результаты ПЭТ/КТ с ПСМА полностью изменили всю стратегию лечения у 29 % мужчин, которым первоначально была назначена радикальная простатэктомия по поводу РПЖ [16].

Эти данные доказывают, что с помощью более точных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с ПСМА, выявление пациентов с ОМРПЖ станет значительно выше. При этом больные локализованным, неметастатическим РПЖ высокого риска, диагностированным с использованием стандартных методов обследования, будут определены как имеющие скрытое олигометастатическое заболевание, которое можно обнаружить только с помощью ПЭТ/КТ с ПСМА [13, 17–19].

При ОМРПЖ лечение может быть направлено на первичную опухоль либо состоять из МНТ. Однако важно понимать, что и то и другое на сегодняшний день не являются стандартом лечения и считаются экспериментальными.

В этом обзоре мы представим варианты лечения пациентов с ОМРПЖ.

Локальное лечение олигометастатического рака предстательной железы

Циторедуктивное лечение уже давно является стандартом при различных метастатических вариантах онкологических заболеваний [20–22]. С биологической точки зрения существуют обоснования для лечения первичной опухоли при ОМРПЖ. Для того чтобы клональная пролиферация клеток, которая развила способность к инвазии и метастазированию, покинула первичный очаг, избежала разрушения и обнаружения, переместилась и пересекала естественные границы, попала, осела, выживала, росла и распространялась в отдаленном от первичной опухоли органе, необходимо формирование восприимчивого микроокружения [23]. Секретируемые опухолью факторы управляют этим процессом и способствуют созданию благоприятной среды [24, 25]. Более того, циркулирующие опухолевые клетки, выделяемые в сосудистую сеть из первичной опухоли, способны сохраняться в организме, несмотря на гормональную и системную терапию, способствуя прогрессированию заболевания [26, 27]. Следовательно, удаление первичной опухоли может уменьшить число секретируемых опухолью факторов, количество циркулирующих опухолевых клеток и предотвратить развитие новых метастазов или задержать прогрессирование существующих, тем самым улучшая показатели общей выживаемости (ОВ) [28]. Например, данные *in vivo* на животных моделях с метастатическим РПЖ показали замедление прогрессирования при удалении первичной опухоли [29, 30].

Не существует единого мнения о пользе циторедуктивной простатэктомии (ЦПЭ). В настоящее время единственным опубликованным рандомизированным проспективным исследованием является китайское исследование ОМРСа-Shanghai. В нем 200 пациентов с впервые выявленным ОМРПЖ были случайным образом распределены на группы, получающие андрогендепривационную терапию (АДТ) или АДТ с радикальной

местной терапией. Мужчинам группы радикальной местной терапии (основная группа; $n = 96$) выполняли ЦПЭ ($n = 85$) или лучевую терапию с радикальным режимом дозирования ($n = 11$). Критериями оценки были радиологическая выживаемость без прогрессирования и ОВ. В контрольной группе 17 пациентов в конечном итоге получили радикальную местную терапию: 15 – ЦПЭ и 2 – лучевую терапию. При медиане периода наблюдения 48 мес медиана радиологической выживаемости без прогрессирования не была достигнута в основной группе и составила 40 мес в контрольной группе. Показатели 3-летней ОВ составили 88 % в основной группе и 70 % в контрольной. Таким образом, авторы сделали вывод, что радикальная местная терапия (главным образом ЦПЭ) увеличивает рентгенографическую выживаемость без прогрессирования и ОВ [31].

В систематическом обзоре и метаанализе, в который были включены 11 исследований (929 пациентов), D.Y. Chung и соавт. пришли к выводу, что у пациентов, перенесших ЦПЭ, статистически значимо больше время до развития кастрационной резистентности, а также ОВ по сравнению с теми, кому ЦПЭ не выполняли. Поэтому авторы рекомендуют рассматривать ЦПЭ для достижения хороших онкологических исходов у пациентов с впервые выявленным ОМРПЖ [32].

В систематическом обзоре и метаанализе (10 исследований с включением 888 пациентов) Y. Мао и соавт. пришли к выводу, что ЦПЭ не оказывает существенного влияния на показатели ОВ, но значительно увеличивает опухолевоспецифическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования [33].

Результаты этих метаанализов свидетельствуют о том, что ЦПЭ может обеспечить определенные преимущества у пациентов с ОМРПЖ и улучшить контроль симптомов на локальном уровне. Кроме этого, ЦПЭ позволяет провести более точное гистологическое стадирование и взять достаточное количество материала для выполнения генетического тестирования, которое становится все более важным при метастатическом РПЖ [34]. Однако большинство этих исследований носят ретроспективный характер. Поэтому для подтверждения данных результатов и определения пользы ЦПЭ необходимы крупные проспективные рандомизированные контролируемые исследования.

В настоящее время при впервые выявленном метастатическом РПЖ с низкой опухолевой нагрузкой локальная лучевая терапия является одним из стандартных методов лечения [11].

В исследовании STAMPEDE 2061 пациент с впервые выявленным метастатическим РПЖ были разделены на группы АДТ и АДТ + лучевая терапия. Несмотря на то что было продемонстрировано отсутствие преимущества в показателях ОВ в группе лучевой терапии (65 % против 62 %), медиана 3-летней безрецидивной выживаемости составила 17 мес в группе лучевой

терапии и 13 мес в группе АДТ. При этом пациенты с низкой опухолевой нагрузкой имели больший выигрыш в ОВ (81 % против 73 %) [35].

По результатам исследования HORRAD, в которое были включены 432 пациента с впервые выявленным метастатическим РПЖ, не обнаружено значительного увеличения ОВ в группе лучевой терапии (АДТ + лучевая терапия; $n = 216$) по сравнению с группой только АДТ ($n = 216$), однако отмечалась тенденция к повышению показателей ОВ при низкой опухолевой нагрузке [36].

Метаанализ этих 2 исследований не выявил различий в показателях ОВ и безрецидивной выживаемости, однако в выборке пациентов, у которых было 4 или менее костных метастаза, наблюдалось абсолютное увеличение выживаемости на 7 % при 3-летнем периоде наблюдения [37].

Метастазнаправленная терапия

Метастазнаправленная терапия является частью мультимодального подхода к лечению ОМРПЖ. Воздействуя на все обнаруженные метастазы, МНТ может отсрочить начало паллиативной АДТ, продлить безрецидивную выживаемость и, возможно, привести к излечению пациентов определенных групп с ограниченной распространенностью заболевания [20]. В связи с этим выживаемость до начала паллиативной АДТ стала новой конечной точкой для оценки эффективности МНТ при ОМРПЖ. Однако надо помнить, что комбинированная гормональная терапия на основе АДТ считается стандартным и наиболее изученным методом лечения пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ [11].

В рандомизированном исследовании ORIOLE 54 пациента с ОМРПЖ (от 1 до 3 бессимптомных очагов (размер < 5 см) после радикального лечения первичной опухоли, не получавшие АДТ более 6 мес, были разделены на группы наблюдения и стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) в соотношении 2:1. Через 6 мес у пациентов группы СЛТ наблюдался статистически значимо более низкий процент биохимического прогрессирования, чем у пациентов группы наблюдения (19 % против 61 %; $p = 0,005$). На основании этих данных исследователи сделали вывод, что СЛТ замедляет прогрессирование метастатической болезни. Также на момент рандомизации и планирования СЛТ данные ПЭТ/КТ с ПСМА были закрыты, и эта группа пациентов через 6 мес была разделена на подгруппы тотальной и субтотальной консолидации. При дальнейшем анализе было выявлено, что частота появления новых очагов в подгруппе тотальной консолидации составила всего 5 % против 38 %, риск возникновения новых метастатических очагов – всего 16 % против 63 %. Эти данные подтверждают, что СЛТ всех клинически видимых очагов замедляет прогрессирование заболевания [38].

В многоцентровом рандомизированном исследовании STOMP II фазы 62 пациента с биохимическим рецидивом после радикального лечения были разделены (1:1) для активного наблюдения (контроль уровня ПСА каждые 3 мес) или МНТ (селективная лимфодиссекция или СЛТ) при 3 или менее олигометастазах. Медиана выживаемости до паллиативной АДТ была выше в группе МНТ, чем в группе наблюдения (21 мес против 12 мес). При этом 5-летняя выживаемость составила 34 % в группе МНТ и 8 % в группе наблюдения, 5-летняя выживаемость без кастрационной резистентности – 76 и 53 % соответственно [39].

Одним из видов МНТ является сальважная лимфодиссекция при олигометастазах в локорегионарных лимфатических узлах. Основные цели сальважной лимфодиссекции – отсрочка начала системной терапии и (в некоторых случаях) предотвращение локального прогрессирования. В целом данные о сальважной лимфодиссекции скудные и ограничены в основном ретроспективными исследованиями [40].

В систематическом обзоре G. Ploussard и соавт., включившем 27 исследований, оценивающих сальважную лимфодиссекцию у 1370 пациентов с олигорекуррентным ОМРПЖ, 5-летняя ОВ составила 84 %, тогда как показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования варьировали от 6 до 31 % [41].

В ретроспективном многоцентровом исследовании, включившем 189 пациентов, при медиане периода наблюдения 87 мес показатели 10-летней опухолевоспецифической выживаемости и ОВ составили 66 и 64 % соответственно, а у 86 % пациентов развился биохимический рецидив. Интересно, что у 21 % пациентов при плановом гистологическом исследовании удаленных лимфатических узлов метастазы не были обнаружены. Это показывает сложность выявления олигометастазов [42].

В настоящий момент существуют только ретроспективные сравнения МНТ со стандартной лекарственной терапией. Самое большое исследование включало 2065 пациентов с олигорецидивом после простатэктомии, которые были разделены на группы стандартного лечения (АДТ, химиотерапия) и стандартного лечения + МНТ (селективная лимфодиссекция или СЛТ). При медиане периода наблюдения 120 мес показатели опухолевоспецифической выживаемости были выше в группе МНТ (95,6 % против 84,8 %). Не выявлено взаимосвязи между эффективностью МНТ и клиническими характеристиками опухоли (возраст, уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, стадия pT, статус pN и др.) [43].

При назначении МНТ пациентам важно стратифицировать их по факторам риска. При анализе мутаций у пациентов в исследованиях STOMP и ORIOLE оказалось, что мутации высокого риска (*BRCA1*, *-2*, *ATM*, *TP53*, *RB1*) являются отрицательным прогностическим

фактором для МНТ при ОМРПЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с наличием мутаций составила 8 мес против 25,3 мес у пациентов без мутаций высокого риска. Таким образом, наличие мутаций является критерием отбора пациентов на проведение МНТ [44].

Это заключение также подтверждают результаты пилотного исследования секвенирования нового поколения (NGS) для прогноза МНТ при ОМРПЖ. У 28 пациентов с гормоночувствительным ОМРПЖ (лимфатические узлы, кости или их комбинация) с 3 и менее очагами по данным ПЭТ/КТ (с холином/ПСМА) до проведения СЛТ был произведен забор периферической крови для исследования ДНК циркулирующих опухолевых клеток методом NGS на мутации в 37 генах. Процент мутаций составил: *AR* – 46 %, *ATM* – 50 %, *BRCA2* – 39 %, *BRCA1* – 21 %, *ETV4* – 7 %, *ETV6* – 7 %. Выяснилось, что существует корреляция концентрации циркулирующих опухолевых клеток в крови с наличием мутации. Концентрация циркулирующей свободной ДНК в крови при мутации *ETV4* составила 6,6 нг/мл, при «диком» типе *ETV4* – 33,35 нг/мл, при мутации *ATM* – 24,02 нг/мл, при «диком» типе *ATM* – 40,035 нг/мл. Также локальный контроль после СЛТ сильно зависел от наличия мутации *BRCA*: почти 50 % рецидивов наблюдалось у носителей мутации *BRCA1* [45].

В ретроспективном исследовании, проведенном С. Гресо и соавт., пациенты с олигометастатическим заболеванием были разделены на 3 категории по данным инициальной ПЭТ/КТ (до начала МНТ): I категория – с низкой опухолевой нагрузкой ($V < 14,8 \text{ см}^3$; максимальный стандартизированный уровень накопления ($\text{SUV}_{\text{max}} < 6,5$); II категория – с умеренной опухолевой нагрузкой ($V < 14,8 \text{ см}^3$; $\text{SUV}_{\text{max}} > 6,5$);

III категория – с высокой опухолевой нагрузкой ($V > 14,8 \text{ см}^3$; SUV_{max} любой). Было показано, что между категориями существуют статистически значимые различия в показателях как 5-летней выживаемости без конверсии в полиметастатическое заболевание (89, 58 и 17 % соответственно), так и 5-летней ОВ (100, 56, 36 % соответственно). Таким образом, авторы пришли к выводу, что существуют разные фенотипы олигометастатического заболевания. При I категории локальное аблативное лечение всех очагов потенциально может излечить пациентов. При II категории целесообразно локальное аблативное лечение на все очаги, так как оно замедляет прогрессирование в полиметастатическое заболевание. При III категории применение локального аблативного лечения у всех пациентов является необоснованным, так как, несмотря на МНТ, у этих пациентов все равно разовьется полиметастатическое заболевание [46].

Заключение

Таким образом, благодаря улучшению стандартных методов визуализации и более точному стадированию, ОМРПЖ будет становиться более распространенным видом заболевания. Основной целью МНТ является замедление прогрессирования метастатического процесса, увеличение времени до начала паллиативной АДТ и потенциальное излечение пациента. Тем не менее в настоящее время недостаточно высококачественных данных о лечении и эффективности МНТ. Необходимо стандартизировать терминологию, использовать весь потенциал визуализации ПЭТ/КТ с ПСМА, комбинировать ее с молекулярно-генетическими исследованиями и стратифицировать факторы риска для каждого пациента в отдельности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Desai M.M., Cacciamani G.E., Gill K. et al. Trends in Incidence of Metastatic Prostate Cancer in the US. *JAMA Netw Open* 2022;5(3):e222246. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.2246
3. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
4. Zhu Y., Mo M., Wei Y. et al. Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol* 2021;18(5):282–301. DOI: 10.1038/s41585-021-00442-8
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. (Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):313). *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
6. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Хижа В.В. и др. Рак предстательной железы: современная ситуация в России и г. Санкт-Петербурге по данным медико-статистических показателей. *Онкоурология* 2023;19(1):102–14. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114 Popov S.V., Guseynov R.G., Khizha V.V. et al. Prostate cancer: current situation in Russia and Saint Petersburg according to medical statistical indicators. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1): 102–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-102-114
7. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
8. Uppal A., Ferguson M.K., Posner M.C. et al. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(6):735–48. DOI: 10.1007/s10585-014-9664-3
9. Reyes D.K., Pienta K.J. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6(11):8491–524. DOI: 10.18632/oncotarget.3455
10. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B. et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society

- for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21(1):e18–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1
11. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2022. Presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> (accessed September 30, 2022).
 12. Maurer T., Eiber M., Schwaiger M., Gschwend J.E. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):226–35. DOI: 10.1038/nrurol.2016.26
 13. Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J. et al. proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395(10231):1208–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7
 14. Perera M., Papa N., Roberts M. et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77(4):403–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.049
 15. Zaorsky N.G., Calais J., Fanti S. et al. Salvage therapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol* 2021;18(11):643–68. DOI: 10.1038/s41585-021-00497-7
 16. Grubmüller B., Baltzer P., Hartenbach S. et al. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2018;24(24):6300–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0768
 17. Morris M.J., Rowe S.P., Gorin M.A. et al. CONDOR Study Group. Diagnostic performance of ¹⁸F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3674–82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
 18. Fendler W.P., Calais J., Eiber M. et al. Assessment of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):856–63. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0096
 19. Hope T.A., Eiber M., Armstrong W.R. et al. Diagnostic accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1635–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3771
 20. Katipally R.R., Pitroda S.P., Juloori A. et al. The oligometastatic spectrum in the era of improved detection and modern systemic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(9):585–99. DOI: 10.1038/s41571-022-00655-9
 21. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013
 22. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
 23. Psaila B., Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009;9:285–93. DOI: 10.1038/nrc2621
 24. Kang J., La Manna F., Bonollo F. et al. Tumor microenvironment mechanisms and bone metastatic disease progression of prostate cancer. *Cancer Lett* 2022;530:156–69. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.015
 25. Furesi G., Rauner M., Hofbauer L.C. Emerging Players in prostate cancer-bone niche communication. *Trends Cancer* 2021;7(2):112–21. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.09.006
 26. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139(7):1315–26. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.025
 27. Tzelepi V., Efstathiou E., Wen S. et al. Persistent, biologically meaningful prostate cancer after 1 year of androgen ablation and docetaxel treatment. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2574–81. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2999
 28. Connor M.J., Shah T.T., Horan G. et al. Cytoreductive treatment strategies for *de novo* metastatic prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(3):168–82. DOI: 10.1038/s41571-019-0284-3
 29. Kadmon D., Heston W.D., Fair W.R. Treatment of a metastatic prostate derived tumor with surgery and chemotherapy. *J Urol* 1982;127(6):1238–42. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)54306-2
 30. Linxweiler J., Hajili T., Zeuschner P. et al. Primary tumor resection decelerates disease progression in an orthotopic mouse model of metastatic prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):737. DOI: 10.3390/cancers14030737
 31. Dai B., Zhang S., Wan F.N. et al. Combination of androgen deprivation therapy with radical local therapy *versus* androgen deprivation therapy alone for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer: a phase II randomized controlled trial. *Eur Urol Oncol* 2022;5(5):519–25. DOI: 10.1016/j.euo.2022.06.001
 32. Chung D.Y., Kang D.H., Jung H.D. et al. Cytoreductive prostatectomy may improve oncological outcomes in patients with oligometastatic prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol* 2023;64(3):242–54. DOI: 10.4111/icu.20230058
 33. Mao Y., Hu M., Yang G. et al. Cytoreductive prostatectomy improves survival outcomes in patients with oligometastases: a systematic meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):255. DOI: 10.1186/s12957-022-02715-x
 34. Kim I.Y., Mitrofanova A., Panja S. et al. Genomic analysis and long-term outcomes of a phase 1 clinical trial on cytoreductive radical prostatectomy. *Prostate Int* 2022;10(2):75–9. DOI: 10.1016/j.prnul.2022.03.001
 35. Parker C.C., James N.D., Brawley C.D. et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2353–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
 36. Boevé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
 37. Burdett S., Boevé L.M., Ingleby F.C. et al. STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.003
 38. Phillips R., Shi W.Y., Deek M. et al. Outcomes of observation *vs* stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):650–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147
 39. Ost P., Reynders D., Decaestecker K. et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446–53. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853
 40. Ost P., Bossi A., Decaestecker K. et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67(5):852–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.004
 41. Ploussard G., Gandaglia G., Borgmann H. et al. EAU-YAU Prostate Cancer Working Group. Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019;76(4):493–504. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.041
 42. Bravi C.A., Fossati N., Gandaglia G. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: not as good as previously

- thought. *Eur Urol* 2020;78(5):661–9.
DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.043
43. Steuber T., Jilg C., Tennstedt P. et al. Standard of care *versus* metastases-directed therapy for PET-detected nodal oligorecurrent prostate cancer following multimodality treatment: a multi-institutional case-control study. *Eur Urol Focus* 2019;5(6):1007–13.
DOI: 10.1016/j.euf.2018.02.015
44. Deek M.P., van der Eecken K., Sutura P. et al. Long-term outcomes and genetic predictors of response to metastasis-directed therapy *versus* observation in oligometastatic prostate cancer: analysis of STOMP and ORIOLE trials. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3377–82.
DOI: 10.1200/JCO.22.00644
45. Colosini A., Bernardi S., Foroni C. et al. Stratification of oligometastatic prostate cancer patients by liquid biopsy: clinical insights from a pilot study. *Biomedicines* 2022;10(6):1321.
DOI: 10.3390/biomedicines10061321
46. Greco C., Pares O., Pimentel N. et al. Phenotype-oriented ablation of oligometastatic cancer with single dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(3):593–603.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.033

Вклад авторов

М.Д. Тер-Ованесов: разработка дизайна статьи;
Д.М. Ягудаев: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.В. Аниканова: анализ полученных данных;
К.И. Медведев: получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.D. Ter-Ovanesov: developing the article design;
D.M. Yagudaev: analysis of the obtained data, article writing;
E.V. Anikanova: analysis of the obtained data;
K.I. Medvedev: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: <https://orcid.org/0000-0001-7335-895X>
Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>
Е.В. Аниканова / E.V. Anikanova: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>
К.И. Медведев / K.I. Medvedev: <https://orcid.org/0000-0002-6157-0213>

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.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и ингибиторы иммунных контрольных точек

А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов, В.А. Самусевич, Э.Э. Мирзоев, А.О. Кортышкова, М.Т. Айвазов, Ф.Э. Мирзоев

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

Контакты: Рустем Айратович Гафанов docgra@mail.ru

Лекарственное лечение некоторых злокачественных новообразований мочеполовой системы претерпело революцию благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек. Однако применение иммунотерапии при раке предстательной железы несколько ограничено в связи с ее низкой эффективностью. На сегодняшний день пембролизумаб является единственным ингибитором иммунных контрольных точек, одобренным для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) у пациентов с наличием микросателлитной нестабильности или высокой мутационной нагрузкой опухоли. В отношении некоторых комбинаций с ингибиторами иммунных контрольных точек, включающих радиолиганды, лучевую терапию, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, ингибиторы интерлейкина и противораковые вакцины, изучается потенциальный синергетический эффект. Контрольная точка иммунитета В7-Н3 является альтернативной, которая может многообещающе дополнить схему лечения мКРРПЖ. Цель обзора – обобщить исследования ингибиторов иммунных контрольных точек в области монотерапии и комбинированной терапии, а также новые стратегии комбинированной иммунотерапии с определением целевых показателей лечения мКРРПЖ.

Ключевые слова: ингибитор иммунных контрольных точек, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, комбинация, иммунотерапия

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. и др. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы и ингибиторы иммунных контрольных точек. Онкоурология 2024;20(1):153–63. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-153-163>

Metastatic castration-resistant prostate cancer and immune checkpoint inhibitors

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, R.A. Gafanov, V.A. Samusevich, E.E. Mirzoev, A.O. Kortyshkova, M.T. Aivazov, F.E. Mirzoev

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

Contacts: Rustem Airatovich Gafanov docgra@mail.ru

Therapeutic landscape of several genitourinary malignancies has been revolutionized by the development of immune checkpoint inhibitors; however, the utility of immunotherapies in prostate cancer has been limited, partly due to the immunologically “cold” tumor microenvironment of prostate cancer. As of today, pembrolizumab is the only immune checkpoint inhibitor approved for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in a select group of patients with high microsatellite instability, deficient mismatch repair, or high tumor mutational burden. Currently, several combinations with immune checkpoint inhibitors involving radioligands, radiotherapy, PARP inhibitors, interleukin inhibitors, and cancer vaccines are being explored for potential synergistic effect. Furthermore, B7-H3 is an alternative checkpoint that may hold promise in treatment of mCRPC. This review aims to summarize previous monotherapy and combination therapy trials of immune checkpoint inhibitors as well as novel immunotherapy combinations and treatment targets in mCRPC.

Keywords: immune checkpoint inhibitor, metastatic castration-resistant prostate cancer, combination, immunotherapy

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Gafanov R.A. et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer and immune checkpoint inhibitors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):153–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-153-163>

Введение

Рак предстательной железы является серьезной проблемой здравоохранения, одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний. В 2022 г. в мире рак предстательной железы был диагностирован у 268 490 человек, относительная 5-летняя выживаемость составила 96,8 %. Однако у пациентов с отдаленными метастазами относительная 5-летняя выживаемость резко снижается до 32,3 % [1]. За последние десятилетия стратегия лечения рака предстательной железы значительно изменилась, но тем не менее ожидаемая выживаемость пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) остается низкой.

Иммунотерапия, направленная на белок программированной клеточной смерти (PD-1)/его лиганд (PD-L1) и гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4), известные как ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ), произвела революцию в лечении злокачественных новообразований мочеполовой системы, таких как почечно-клеточный рак и уротелиальная карцинома. Однако пока не доказана их эффективность в лечении мКРРПЖ [2]. В настоящее время существует потребность в персонализации лечения мКРРПЖ, и, хотя монотерапия ИИКТ не столь эффективна, может оказаться полезным изучение данной группы препаратов в комбинации с другими таргетными методами лечения [3, 4].

Важно учитывать опухолевый ландшафт мКРРПЖ при разработке новых комбинированных методов лечения или персонализированных схем терапии для пациентов [5, 6]. В настоящее время проводится оценка новых стратегий комбинированного лечения и терапевтических мишеней для продвижения использования ИИКТ при раке предстательной железы.

Цель обзора – обобщить исследования ИИКТ при мКРРПЖ и обсудить стратегии комбинирования препаратов данной группы и новые терапевтические мишени для пациентов с этим диагнозом.

Материалы и методы

В этом обзоре мы проанализировали литературу, посвященную исследованиям моно- и комбинированной терапии ИИКТ, особенно при мКРРПЖ. Поиск литературы проведен в базе PubMed с момента ее создания по 5 апреля 2023 г. Названия и тезисы были проверены на актуальность, а полные тексты статей оценены на предмет их пригодности для рецензирования. Кроме этого, также были проанализированы прорывные результаты более поздних исследований, представленные на конференциях. Особое внимание было уделено знаковым испытаниям II и III фаз, которые выявили степень полезности ИИКТ в лечении мКРРПЖ. Также включены более поздние исследования, в которых изучались ИИКТ в сочетании с другими препаратами при мКРРПЖ.

Результаты

На сегодняшний день пембролизумаб, нацеленный на PD-1, является единственным ИИКТ, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения рака предстательной железы, но для пациентов с мКРРПЖ с наличием высокого уровня микросателлитной нестабильности (high microsatellite instability, MSI-H), недостаточной репарацией несоответствий (мутационная нагрузка опухоли ≥ 10 мутаций/Мб). Кроме этого, препарат рекомендуется только в качестве последующей терапии пациентам с мКРРПЖ, у которых выявлено прогрессирование на фоне лечения доцетакселом или иной терапии [7]. Это было выявлено в ходе исследования KEYNOTE-158 II фазы, в котором изучалась эффективность пембролизумаба у пациентов с ранее леченными распространенными неколоректальными опухолями с наличием MSI-H. В исследовании наблюдался объективный ответ у 20 из 102 пациентов с мутационной нагрузкой опухоли ≥ 10 мутаций/Мб и у 43 из 688 пациентов с < 10 мутациями/Мб [8]. Также пембролизумаб был одобрен для лечения пациентов с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями MSI-H, у которых отмечено прогрессирование при предшествующем лечении [7]. В исследовании, в которое были включены 65 пациентов с мКРРПЖ и 19 из них получили анти-PD-1-терапию, показаны частота общего ответа по уровню простатического специфического антигена (ПСА) 65 % и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 4 нед [9].

Проведено несколько исследований, в которых изучалась монотерапия ИИКТ, включая пембролизумаб, при мКРРПЖ. Однако их результаты показали, что существует очень ограниченный ответ на терапию ИИКТ с одним препаратом (табл. 1).

Так, в исследовании KEYNOTE-199 258 пациентам с мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел и одну или несколько таргетных препаратов, был назначен пембролизумаб. Пациентам, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения энзалутамидом, в комбинации с последним назначался пембролизумаб. В группе монотерапии пембролизумабом наблюдались низкие показатели объективного ответа и ПСА-ответа, однако у пациентов, у которых получен ответ на монотерапию, как правило, наблюдались более стойкие эффекты. Кроме этого, в группах энзалутамида и пембролизумаба общая частота ответа оказалась выше, чем в группе монотерапии [10].

Монотерапия ипилимумабом изучалась в 2 крупных исследованиях III фазы у пациентов, не получавших химиотерапию, и у пациентов с мКРРПЖ, ранее получавших доцетаксел, но ни в одном из этих исследований не отмечено увеличения общей выживаемости (ОВ) [11, 12]. Однако применение ипилимумаба увеличивало ВБП и частоту ПСА-ответа у подгруппы па-

Таблица 1. Исследования монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы
Table 1. Trials of monotherapies with checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
CA184-095 (NCT01057810)	III	Бессимптомные пациенты без висцеральных метастазов или с минимальными проявлениями заболевания, не получающие химиотерапию Asymptomatic patients without visceral metastases or with minimal disease manifestations not receiving chemotherapy	Монотерапия ипилимумабом против плацебо Ipilimumab monotherapy versus placebo	Общая выживаемость Overall survival	28,7 мес (95 % ДИ 24,5–32,5) в группе ипилимумаба по сравнению с 29,7 мес (95 % ДИ 26,1–34,2) в группе плацебо (отношение рисков 1,11; 95 % ДИ 0,88–1,39; $p = 0,3667$) 28.7 months (95 % CI 24.5–32.5) in the ipilimumab group compared to 29.7 months (95 % CI 26.1–34.2) in the placebo group (hazard ratio 1.11; 95 % CI 0.88–1.39; $p = 0.3667$)
KEYNOTE-199 (NCT02787005)	II	Пролееченные пациенты (1-я группа – PD-L1(+), 2-я группа – PD-L1(-), 3-я группа – пациенты с преобладанием метастазов в костях независимо от экспрессии PD-L1) Treated patients (1 st group: PD-L1(+); 2 nd group: PD-L1(-); 3 rd group: patients with predominance of bone metastases irrespective of PD-L1 expression)	Монотерапия пембролизумабом Pembrolizumab monotherapy	Частота объективного ответа Objective response rate	5 % (95 % ДИ 2–11) в 1-й группе и 3 % (95 % ДИ <1–11) во 2-й группе 5 % (95 % CI 2–11) in the 1 st group and 3 % (95 % CI <1–11) in the 2 nd group
CA184-043 (NCT00861614)	III	Пациенты, ранее получавшие доцетаксел Patients previously receiving docetaxel	Ипилимумаб против плацебо после лучевой терапии Ipilimumab versus placebo after radiotherapy	Общая выживаемость Overall survival	11,2 мес (95 % ДИ 9,5–12,7) в группе ипилимумаба и 10,0 мес (95 % ДИ 8,3–11,0) в группе плацебо (отношение рисков 0,85; 95 % ДИ 0,71–1,00; $p = 0,053$) 11.2 months (95 % CI 9.5–12.7) in the ipilimumab group and 10.0 months (95 % CI 8.3–11.0) in the placebo group (hazard ratio 0.85; 95 % CI 0.71–1.00; $p = 0.053$)
PCD4989g (NCT01375842)	Ib	Пациенты с прогрессированием на фоне лечения сипулеуцелом-Т или энзалутамидом Patients with progression during sipuleucel-T or enzalutamide treatment	Монотерапия атезолизумабом Atezolizumab monotherapy	Безопасность и переносимость Safety and tolerability	Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 60 % пациентов Treatment-associated adverse events were observed in 60 % of patients

Примечание. ДИ – доверительный интервал; PD-L1 – лиганд программированной клеточной смерти 1.
Note. CI – confidence interval; PD-L1 – programmed death-ligand 1.

циентов с мКРРПЖ. Также в исследовании I фазы, в котором изучалось применение атезолизумаба у 35 пациентов с мКРРПЖ с прогрессированием на фоне лечения сипулейцелом-Т или энзалутамидом, была установлена минимальная частота ответа на изменение уровня ПСА — 8,6 % [13]. Ниволумаб был изучен в исследовании I фазы, в которое были включены пациенты с меланомой, немелкоклеточным раком легкого, мКРРПЖ, почечно-клеточной карциномой и колоректальной карциномой [14]. Однако в подгруппе пациентов с раком предстательной железы объективных ответов на монотерапию ниволумабом не выявлено.

Помимо описанных также были проведены исследования, в которых изучались комбинированные методы иммунотерапии при раке предстательной железы (табл. 2).

Так, в исследовании III фазы Ambassador 250 сравнивались атезолизумаб + энзалутамид с монотерапией энзалутамидом (759 пациентов с мКРРПЖ) [15]. Однако в этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка — увеличение ОБ. Аналогичные результаты получены в исследовании III фазы KEYNOTE-641, в котором оценивался пембролизумаб в комбинации с энзалутамидом и андрогендепривационной терапией при мКРРПЖ, которое было прекращено после того, как промежуточный анализ не показал улучшения в показателях ВБП или ОБ [16].

В исследовании II фазы CheckMate 9KD эффективность ниволумаба и доцетаксела была изучена у 41 пациента с мКРРПЖ, не получавших химиотерапию, на фоне продолжающейся андрогендепривационной терапии. Частота общего ответа у пациентов с поддающимся измерению заболеванием составила 36,8 %, тогда как частота ПСА-ответа — 46,9 % [17]. Считается, что иммунотерапия может усилить действие доцетаксела. В настоящее время продолжается клиническое исследование III фазы CheckMate 7DX для дальнейшего изучения этих результатов [18].

В исследовании KEYNOTE-365 изучалась комбинированная терапия пембролизумабом с доцетакселом и преднизолоном у пациентов с мКРРПЖ, не получавших химиотерапию. Среди 104 пациентов частота объективного ответа по уровню ПСА составила 34 % [19]. В исследовании III фазы KEYNOTE-921 также оценивались пембролизумаб, доцетаксел и преднизолон у пациентов, не получавших химиотерапию [20]. Его результаты были представлены на симпозиуме по злокачественным опухолям мочеполовой системы Американского общества клинической онкологии (ASCO GU 2023) и показали, что первичные конечные точки ВБП и ОБ не были достигнуты [21].

Также были проведены исследования ингибиторов двойных иммунных контрольных точек. В исследовании II фазы CheckMate 650 оценивалась эффективность ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с мКРРПЖ,

которые ранее получали доцетаксел. Было показано, что у пациентов, особенно с высокой мутационной нагрузкой опухоли, комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом обладала клинической значимостью, однако лечение было прекращено из-за ранней выраженной токсичности [22]. Дополнительные результаты, представленные на ASCO GU 2023, касались недавно включенных пациентов с альтернативной схемой лечения ипилимумабом и ниволумабом по сравнению с монотерапией ипилимумабом и кабацитакселем. У нескольких пациентов, получавших комбинацию ипилимумаба и ниволумаба, наблюдались уменьшение (на 75–100 %) размера опухоли и снижение уровня ПСА [23].

Важно понять, может ли иммунотерапия в комбинации с различными методами лечения достичь синергетического эффекта у пациентов с раком предстательной железы. Для этого важно более внимательно изучить сложное опухолевое микроокружение при раке предстательной железы и определить другие терапевтические мишени, которые могут быть использованы наряду с ИИКТ [24]. Например, цитокины, в частности интерлейкины (ИЛ), такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15 и ИЛ-23, играют важную роль в распространении рака. Было доказано, что при раке предстательной железы ИЛ-6 участвует в развитии резистентности к лучевой терапии [25]. Несмотря на проведение нескольких доклинических исследований методов лечения, нацеленных на исследование цитокинов при раке предстательной железы, из них не было успешных, которые привели к значимым клиническим результатам [26]. В исследовании II фазы силтуксимаба (моноклональное антитело против ИЛ-6) был оценен уровень ИЛ-6 у пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали химиотерапию. Однако частота ПСА-ответа составила всего 3,8 % и результаты были в значительной степени разочаровывающими [27].

Кроме того, противораковые вакцины, такие как сипулейцел-Т, были первоначальной основой лечения рака предстательной железы. Проводились исследования, в которых изучалась комбинация сипулейцела-Т с ИИКТ. Так, в исследовании Ib фазы изучалась комбинация сипулейцела-Т с атезолизумабом у 37 бессимптомных пациентов или пациентов с минимальными проявлениями мКРРПЖ [28]. Из 23 пациентов только у 4,3 % был объективный ответ. Несмотря на то что комбинация хорошо переносилась, необходимы дальнейшие исследования в более крупных группах, чтобы определить, действительно ли эта комбинация полезна.

Ингибиторы поли-АДФ-рибозаполимеразы (ПАРП), действия которых нарушают механизмы репарации повреждений ДНК, могут сочетаться с ИИКТ. Несмотря на то что существуют исследования ингибиторов, таких как олапариб и рукапариб, лишь не-

Таблица 2. Исследования комбинированной терапии при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы
Table 2. Combination therapy trials in metastatic castration-resistant prostate cancer

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
IMbassadot250 (NCT03016312)	III	Пациенты, у которых отмечено прогрессирование на фоне лечения абиратероном Patients with progression during abiraterone treatment	Атезолизумаб + энзалутамид против энзалутамида в монорежиме Atezolizumab + enzalutamide versus enzalutamide monotherapy	ОВ OS	Прекращено досрочно из-за низкой вероятности достижения первичной конечной точки исследования с учетом риска побочных эффектов Stopped early due to low probability of reaching the primary endpoint considering the risk of adverse events
KEYNOTE-641 (NCT03834493)	III	Пациенты, не получающие химиотерапию, у которых нет ответа на лечение абиратероном или наблюдается его непереносимость либо имеется прогрессирование заболевания на его фоне Patients not receiving chemotherapy, without response to abiraterone therapy or with abiraterone intolerance or with disease progression during its administration	Пембролизумаб + энзалутамид против плацебо + энзалутамид Pembrolizumab + enzalutamide versus placebo + enzalutamide	ОВ, ВБП OS, PFS	Прекращено после того, как промежуточный анализ не показал улучшения в показателях ВБП или ОВ Stopped after intermediate analysis did not show improvement in PFS or OS
CheckMate 9KD (NCT03338790)	II	Пациенты, не получающие химиотерапию, на фоне андрогендепривационной терапии, применявшие ранее не более 2 новых гормональных препаратов Patients not receiving chemotherapy, receiving androgen-deprivation therapy, previously administered no more 2 new hormone therapy drugs	Ниволумаб и доцетаксел с преднизолоном, а затем ниволумаб Nivolumab and docetaxel with prednisone, then nivolumab	ЧОО, частота ПСА-ответа ORR, PSA response rate	Подтвержденное ОР 40,0 % (95 % ДИ 25,7–55,7). Подтвержденная частота ПСА-ответа – 46,9 % (95 % ДИ 35,7–58,3) Confirmed HR 40.0 % (95 % CI 25.7–55.7). Confirmed PSA response rate 46.9 % (95 % CI 35.7–58.3)
CheckMate 7DX (NCT04100018)	III	Пациенты, не получающие химиотерапию, на фоне андрогендепривационной терапии, применявшие ранее не более 2 новых гормональных препаратов Patients not receiving chemotherapy, receiving androgen-deprivation therapy, previously administered no more 2 new hormone therapy drugs	Ниволумаб + доцетаксел против плацебо + доцетаксел Nivolumab + docetaxel versus placebo + docetaxel	ОВ, ВБП OS, PFS	Ожидаются результаты Awaiting results

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
KEYNOTE-365 (NCT02861573)	Ib/II	Пациенты, не получавшие химиотерапии, у которых заболевание прогрессировало на 4-й неделе или более после приема абиратерона или энзалутамида Patients not receiving chemotherapy, with disease progression at week 4 and later after the start of abiraterone or enzalutamide administration	Пембролизумаб + доцетаксел + преднизолон Pembrolizumab + docetaxel + prednisolone	Безопасность, частота ПСА-ответа, ЧОО Safety, PSA response rate, ORR	Подтвержденная частота ПСА-ответа составила 34 %. Подтвержденная ЧОО – 23 %. Зарегистрировано 7 (6,7 %) смертей, связанных с лечением Confirmed PSA response rate was 34 %. Confirmed ORR was 23 %. 7 (6.7 %) deaths associated with treatment were registered
KEYNOTE-921 (NCT03834506)	III	Пациенты, не получавшие химиотерапии, у которых заболевание прогрессировало на 4-й неделе или более после приема абиратерона или энзалутамида Patients not receiving chemotherapy, with disease progression at week 4 and later after the start of abiraterone or enzalutamide administration	Пембролизумаб + доцетаксел против доцетаксела Pembrolizumab + docetaxel versus docetaxel	ОВ, ВБП OS, PFS	Результаты, представленные на симпозиуме ASCO GU 2023: медиана ВБП – 8,6 мес в группе пембролизумаб + доцетаксел против 8,3 мес в группе плацебо + доцетаксел (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,712–1,01; $p = 0,0335$); медиана ОВ – 19,6 мес против 19,0 мес (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,782–1,09; $p = 0,1677$) Results presented at the ASCO GU 2023: median PFS was 8.6 months in the pembrolizumab + docetaxel group versus 8.3 months in the placebo + docetaxel group (HR 0.85; 95 % CI 0.712–1.01; $p = 0.0335$); median OS was 19.6 months versus 19.0 months (HR 0.92; 95 % CI 0.782–1.09; $p = 0.1677$)
CheckMate 650 (NCT02985957)	II	Бессимптомные пациенты или с минимальными проявлениями заболевания, у которых оно прогрессировало после гормональной терапии 2-го поколения, не получавшие химиотерапию по поводу мКРРПЖ (когорты 1), и пациенты, у которых заболевание прогрессировало после химиотерапии на основе таксана (когорты 2) Asymptomatic patients or patients with minimal disease manifestations, with progression after 2 nd generation hormone therapy, not receiving chemotherapy for mCRPC (cohort 1) and patients with disease progression after taxanes-based chemotherapy (cohort 2)	Ипилимумаб + ниволумаб Ipilimumab + nivolumab	ЧОО, ВБП ORR, PFS	Медиана ВБП (95 % ДИ) – 5,5 (3,5–7,1) мес в когорте 1 и 3,8 (2,1–5,1) мес в когорте 2. У пациентов с опухолевой мутационной нагрузкой выше и ниже медианы ЧОО составила 50,0 % (95 % ДИ 26,0–74,0) против 5,3 % (95 % ДИ 0,1–26,0) Median PFS (95 % CI) was 5.5 (3.5–7.1) months in cohort 1 and 3.8 (2.1–5.1) months in cohort 2. In patients with tumor mutational load above and below median, ORR was 50.0 % (95 % CI 26.0–74.0) versus 5.3 % (95 % CI 0.1–26.0)

Окончание табл. 2
End of table 2

Исследование Trial	Фаза Phase	Группа пациентов Patient group	Лечение Treatment	Оцениваемая характеристика Endpoint	Результат Result
CheckMate 650 (NCT02985957) дополнительные результаты additional results	II	Пациенты, ранее получавшие доцетаксел Patients previously receiving docetaxel	Ниволумаб + ипилимумаб 3 нед по 4 дозы, затем ниволумаб 1 нед (когорта 1). Ниволумаб 3 нед по 8 доз и ипилимумаб 6 нед по 4 дозы, затем ниволумаб 1 нед (когорта 2). Ипилимумаб в монорежиме (когорта 3). Кабазитаксел в монорежиме (когорта 4) Nivolumab + ipilimumab 4 doses for 3 weeks, then nivolumab 1 week (cohort 1). Nivolumab 8 doses for 3 weeks and ipilimumab 4 doses for 6 weeks, then nivolumab 1 week (cohort 2). Ipilimumab monotherapy (cohort 3). Cabazitaxel monotherapy (cohort 4)	ЧОО, частота ПСА-ответа, ВБП ORR, PSA response rate, PFS	ЧОО – 9 % (когорта 1), 15 % (когорта 2), 4 % (когорта 3), 11 % (когорта 4). Частота ПСА-ответа – 14 % (когорта 1), 18 % (когорта 2), 5 % (когорта 3), 24 % (когорта 4) ORR were 9 % (cohort 1), 15 % (cohort 2), 4 % (cohort 3), 11 % (cohort 4). PSA response rates were 14 % (cohort 1), 18 % (cohort 2), 5 % (cohort 3), 24 % (cohort 4)

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЧОО – частота объективного ответа; ПСА – простатический специфический антиген; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ASCO GU 2023 – симпозиум по злокачественным опухолям мочевого пузыря и простаты Американского общества клинической онкологии 2023 г.; мКРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Note. OS – overall survival; PFS – progression-free survival; ORR – objective response rate; PSA – prostate-specific antigen; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; ASCO GU 2023 – American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium 2023; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

многие изучали их синергетические эффекты с ИИКТ [29]. Однако в исследовании KEYNOTE-365 изучалось применение пембролизумаба и олапариба у 102 пациентов с мКРППЖ с прогрессированием заболевания, предварительно получавших доцетаксел. У 59 пациентов частота объективного ответа составила 8,5 %. Выживаемость без рентгенологического прогрессирования – 4,5 мес, медиана ОВ – 14 мес [30]. Помимо этого в исследовании III фазы KEYLYNK-010 сравнивается применение комбинации пембролизумаба и олапариба с монотерапией энзалутамидом или абиратероном у пациентов, ранее получавших лечение энзалутамидом или абиратероном, имеющих прогрессирование на фоне химиотерапии [31]. Результаты KEYLYNK-010 были представлены на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии в 2022 г. Было показано, что первичные конечные точки – безрецидивная выживаемость и ОВ – не были достигнуты [32]. Кроме того, в исследовании II фазы дурвалумаба, ингибитора PD-L1, и олапариба при мКРППЖ показано, что ПСА-ответ составил более 50 % у 47 % пациентов [33]. Особенно это было заметно у пациентов с мутациями репарации повреждений ДНК, что указывает на то, что пациенты с этими мутациями могут получить дополнительный положительный эффект при сочетании иммунотерапии и лечения ингибиторами ПАРП.

Несмотря на то что было проведено несколько исследований комбинаций ИИКТ с радиолигандной терапией, возможно, стоит дополнительно изучить радиолигандную терапию как вариант повышения чувствительности иммунологически «холодных» опухолей предстательной железы к ИИКТ [34]. В исследовании PRINCE фазы Ib/II применения пембролизумаба в комбинации с 177-Lu-PSMA-617 у пациентов с мКРППЖ показана частота ПСА-ответа 76 % и объективного ответа 78 %. Кроме того, на совещании ASCO GU 2023 были представлены данные продолжающегося исследования II фазы EVOLUTION, посвященного изучению ипилимумаба и ниволумаба в комбинации с 177-Lu-PSMA-617. Первичная конечная точка – 12-месячная ВБП по уровню ПСА. Продолжаются трансляционные исследования, изучающие влияние микроокружения опухоли и предикторов ответа на эту комбинированную терапию [35]. В настоящее время проводятся дополнительные доклинические исследования, изучающие полезность актиния в дополнение к ИИКТ [36]. Например, в исследовании на мышинной модели, проведенном J. Czernin и соавт., мышей лечили 225Ac-PSMA-617, антителом против PD-1, или двумя препаратами сразу. Было показано, что комбинированная терапия увеличивала время до прогрессирования и выживаемость по сравнению с монотерапией [36]. Наконец, было проведено множество доклинических исследований и исследований

II фазы, показывающих, что лучевая терапия в сочетании с ИИКТ может привести к регрессии опухоли. Однако в последующих исследованиях III фазы не было выявлено существенной разницы между ИИКТ и лучевой терапией. В исследовании, в котором оценивался атезолизумаб и радий-223 у пациентов с метастазами в костях, лимфатических узлах и/или висцеральных органах, не было отмечено четких клинических проявлений пользы комбинированной терапии. Кроме этого, комбинированный режим обладал большей токсичностью по сравнению с любым из препаратов по отдельности [37].

V7-N3 – альтернативная контрольная точка иммунитета при раке предстательной железы. Также к изучению комбинированных схем лечения с классическими ИИКТ (PD-1, PD-L1, CTLA4) альтернативным подходом является проверка дополнительных контрольных точек в качестве потенциальных терапевтических мишеней при раке предстательной железы. С этой целью молекула V7-N3 (также известная как PD-L3 или CD276) суперсемейства V7 стала новой мишенью исследования при раке предстательной железы [38]. PD-L1 и PD-L2, V7-N3 экспрессируются на гораздо более высоких уровнях при раке предстательной железы [39] и обнаруживаются в >80 % образцов первичной и устойчивой к кастрации опухоли [40]. Первоначально предполагалось, что V7-N3 обладает иммуностимулирующим действием, накопленные данные подтверждают его негативную регуляторную роль в иммунном ответе [41, 42]. В соответствии с этими выводами высокий уровень V7-N3 экспрессии связан с более низкой плотностью CD3⁺-Т-клеток и более высокой плотностью Treg и обратно коррелирует с негроидной расой (экспрессия выше у пациентов европеоидной расы по сравнению с пациентами африканского происхождения) [43]. Интересно, что экспрессия V7-N3 сильно коррелирует с передачей сигналов андрогенных рецепторов и их кофакторов (FOXA1, HOXB13). Результаты исследований показали, что промотор V7-N3 и дистальные энхансерные области непосредственно связаны с его кофакторами, подразумевая, что экспрессия V7-N3 находится под контролем транскрипции андрогенных рецепторов [44]. В недавнем неоадьювантном исследовании с использованием моноклонального антитела эноблитузумаба, нацеленного на V7-N3, у 32 пациентов с локализованным раком предстательной железы высокого риска ингибирование V7-N3 привело к снижению уровня ПСА и баллов по шкале Глисона при одновременном повышении активности CD8⁺-Т-клеток, адаптивном увеличении PD-1/PD-L1 и признаков иммунной активации (повышенный уровень гранзима В, передачи сигналов гамма и миелоидного воспаления) [45]. В настоящее время разрабатываются более масштабные рандомизированные адьювантные исследования

эноблитузумаба при раке предстательной железы высокого риска. С учетом высокой экспрессии В7-Н3 во всех странах он рассматривается несколькими схемами в качестве антигенной мишени без цели прерывания его действия на иммунорегуляторные функции. Несколько схем, включающие конъюгаты антитело-лекарственного средства (DS-7300 и MGC018), три-специфичные НК-клетки и химерные антигенные рецепторы CAR-T и CAR-НК-клеток, находятся на различных стадиях доклинической разработки и ранней стадии клинического течения [46–50]. Несмотря на то что стратегии не функционируют по типичному механизму ингибирования иммунных контрольных точек, фокусируясь на блокировании ингибирующей роли молекул ИИКТ, они могут обеспечить новую альтернативу для использования высоких уровней экспрессии В7-Н3 при раке предстательной железы.

Обсуждение

Можно отметить, что исследования ИИКТ с монотерапией при мКРПЖ не были многообещающими, но на данный момент существует множество исследований, в которых ИИКТ сочетались со стандартной химиотерапией, а также с таргетной терапией. Комбинированная терапия ИИКТ может сыграть определенную роль в таргетной терапии пациентов (за исключением пембролизумаба, другие противоопухолевые препараты не были одобрены для лечения рака предстательной железы) [6]. Использование других мишеней в сигнальном пути микроокружения рака предстательной железы может привести к синергетическому эффекту с ИИКТ. Например, как уже обсуждалось, применение комбинации ИИКТ с химиотерапией, радиолигандами, лучевой терапией, ингибиторами ПАРП, ИЛ и противо-

раковыми вакцинами обещает в будущем новый вариант лечения мКРПЖ. Не только это, но и изучение различных целей контрольных точек, отличных от обычных PD-1, PD-L1, может создать новую стратегию лечения, которая принесет пользу пациентам. Дальнейшие крупнокортные исследования необходимо проводить с использованием различных комбинаций ИИКТ, чтобы определить, какие группы пациентов получают наибольшую пользу от различных вариантов лечения.

Заключение

Несмотря на то что ИИКТ произвели революцию в лечении многих злокачественных новообразований, они, как правило, уступают по эффективности при мКРПЖ. Учитывая резистентность к лечению и иммунологически «холодные» характеристики рака предстательной железы, важно глубже изучить микроокружение опухоли и определить дополнительные мишени для терапии и комбинированных схем, которые повысят чувствительность опухолей к ИИКТ. Было проведено несколько исследований, в которых изучалась эффективность ИИКТ при раке предстательной железы, однако лишь в нескольких клинических испытаниях была одобрена комбинированная терапия. Определенные комбинаторные подходы с ИИКТ, включающие радиолиганды, лучевую терапию, ингибиторы ПАРП, ингибиторы ИЛ и противораковые вакцины, могут создать синергетический эффект и в будущем стать новым вариантом терапии мКРПЖ. Кроме этого, альтернативные контрольные точки (такие как В7-Н3) могут быть более перспективными в качестве лучших терапевтических мишеней при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seer Cancer Statistics. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (accessed on 18 March 2023).
2. Mitsogiannis I., Tzelves L., Dellis A. et al. Prostate cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2022;22(5):577–90. DOI: 10.1080/14712598.2022.2027904
3. Claps M., Mennitto A., Guadalupi V. et al. Immune-checkpoint inhibitors and metastatic prostate cancer therapy: learning by making mistakes. *Cancer Treat Rev* 2020 Aug;88:102057. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102057
4. Venkatachalam S., McFarland T.R., Agarwal N., Swami U. Immune checkpoint inhibitors in prostate cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(9):2187. DOI: 10.3390/cancers13092187
5. Iannantuono G.M., Torino F., Rosenfeld R. et al. The role of histology-agnostic drugs in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8535. DOI: 10.3390/ijms23158535
6. Pestana R.C., Sen S., Hobbs B.P., Hong D.S. Histology-agnostic drug development – considering issues beyond the tissue. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(9):555–68. DOI: 10.1038/s41571-020-0384-0
7. National Comprehensive Cancer Network Guideline Version 1.2023 Prostate Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed on 18 March 2023).
8. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
9. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
10. Antonarakis E.S., Piulats J.M., Gross-Goupil M. et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38(5):395–405. DOI: 10.1200/JCO.19.01638
11. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I. et al. CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-

- blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):700–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5
12. Beer T.M., Kwon E.D., Drake C.G. et al. Double-blind, phase III trial of ipilimumab *versus* placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):40–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.1584
 13. Petrylak D.P., Lortio Y., Shaffer D.R. et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I study. *Clin Cancer Res* 2021;27(12):3360–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1981
 14. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690
 15. Powles T., Yuen K.C., Gillissen S. et al. Atezolizumab with enzalutamide *versus* enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2022;28(1):144–53. DOI: 10.1038/s41591-021-01600-6
 16. Merck News Release. Available at: <https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-phase-3-trials-keynote-641-and-keynote-789/> (accessed on 18 March 2023).
 17. Fizazi K., González Mella P., Castellano D. et al. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. *Eur J Cancer* 2022;160:61–71. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.043
 18. Fizazi K., Ulys A., Sengeløv L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of maintenance therapy with tasquinimod in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer responsive to or stabilized during first-line docetaxel hemotherapy. *Ann Oncol* 2017;28(11):2741–6. DOI: 10.1093/annonc/mdx487
 19. Yu E.Y., Kolinsky M.P., Berry W.R. et al. Pembrolizumab plus docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort B study. *Eur Urol* 2022;82(1):22–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.02.023
 20. Petrylak D.P., Ratta R., Gafanor R. et al. KEYNOTE-921: phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17(25):3291–9. DOI: 10.2217/fon-2020-1133
 21. Petrylak D.P., Ratta R., Matsubara N. et al. Pembrolizumab plus docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-921 study. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):19. DOI:10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.19
 22. Sharma P., Pachynski R.K., Narayan V. et al. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial. *Cancer Cell* 2020;38(4):489–99.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.007
 23. Sharma P., Krainer M., Saad F. et al. Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.22
 24. Heidegger I., Necchi A., Pircher A. et al. EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. A systematic review of the emerging role of immune checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer: will combination strategies improve efficacy? *Eur Urol Oncol* 2021;4(5):745–54. DOI: 10.1016/j.euo.2020.10.010
 25. Chen X., Chen F., Ren Y. et al. IL-6 signaling contributes to radioresistance of prostate cancer through key DNA repair-associated molecules ATM, ATR, and BRCA 1/2. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(6):1471–84. DOI: 10.1007/s00432-019-02917-z
 26. Mughees M., Kaushal J.B., Sharma G. et al. Chemokines and cytokines: axis and allies in prostate cancer pathogenesis. *Semin Cancer Biol* 2022;86(Pt 3):497–512. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.02.017
 27. Dorff T.B., Goldman B., Pinski J.K. et al. Clinical and correlative results of SWOG S0354: a phase II trial of CNT0328 (siltuximab), a monoclonal antibody against interleukin-6, in chemotherapy-pre-treated patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(11):3028–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3122
 28. Dorff T., Hirasawa Y., Acoba J. et al. Phase Ib study of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with different sequencing regimens of atezolizumab and sipuleucel-T. *J Immunother Cancer* 2021;9(8):e002931. DOI: 10.1136/jitc-2021-002931
 29. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
 30. Yu E.Y., Piulats J.M., Gravis G. et al. Pembrolizumab plus olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort A study. *Eur Urol* 2023;83(1):15–26. (Erratum in: *Eur Urol* 2023;83(3):e87). DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.005
 31. LeVee A., Lin C.Y., Posadas E. et al. Clinical utility of olaparib in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of current evidence and patient selection. *Onco Targets Ther* 2021;14:4819–32. (Erratum in: *Onco Targets Ther* 2021;14:5167–8). DOI: 10.2147/OTT.S315170
 32. ESMO Congress 2022 OncologyPro. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pembrolizumab-olaparib-vs-abiraterone-abi-or-enzalutamide-enza-for-patients-pts-with-previously-treated-metastaticcastration-resistant-pro> (accessed on 18 March 2023).
 33. Karzai F., VanderWeele D., Madan R.A. et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):141. DOI: 10.1186/s40425-018-0463-2
 34. Bellavia M.C., Patel R.B., Anderson C.J. Combined targeted radiopharmaceutical therapy and immune checkpoint blockade: from preclinical advances to the clinic. *J Nucl Med* 2022;63(11):1636–41. DOI: 10.2967/jnumed.122.264373
 35. Sandhu S., Subramaniam S., Hofman M.S. et al. Evolution: phase II study of radionuclide 177 Lu-PSMA-617 therapy *versus* 177 Lu-PSMA-617 in combination with ipilimumab and nivolumab for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC; ANZUP 2001). *J Clin Oncol* 2023;41(6_suppl):TPS271. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.TPS271
 36. Czernin J., Current K., Mona C.E. et al. ²²⁵Ac-PSMA617 efficacy in a mouse model of prostate cancer. *J Nucl Med* 2021;62(2):228–31. DOI: 10.2967/jnumed.120.246041
 37. Fong L., Morris M.J., Sartor O. et al. A phase Ib study of atezolizumab with radium-223 dichloride in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(17):4746–56. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0063
 38. Shenderov E., Antonarakis E.S. B7-H3 and prostate cancer: new therapeutic dance partners. *Eur Urol* 2023;83(3):239–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.019
 39. Benzon B., Zhao S., Haffner M. et al. Correlation of B7-H3 with androgen receptor, immune pathways and poor outcome in prostate cancer: an expression-based analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:28–35. DOI: 10.1038/pcan.2016.49
 40. Guo C., Figueiredo I., Gurel B. et al. B7-H3 as a therapeutic target in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2023;83(3):224–38. (Erratum in: *Eur Urol* 2023;83(6):e168–9). DOI: 10.1016/j.eururo.2022.09.004
 41. Chapoval A., Ni J., Lau J. et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN- γ production. *Nat Immunol* 2001;2:269–74. DOI: 10.1038/85339
 42. Kontos F., Michelakos T., Kurokawa T. et al. B7-H3: an attractive target for antibody-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2021;27(5):1227–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2584
 43. Mendes A.A., Lu J., Kaur H.B. et al. Association of B7-H3 expression with racial ancestry, immune cell density, and androgen receptor activation in prostate cancer. *Cancer* 2022;128(12):2269–80. DOI: 10.1002/cncr.34190
 44. Shenderov E., De Marzo A.M., Lotan T.L. et al. Neoadjuvant enoblituzumab in localized prostate cancer: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(4):888–97. DOI: 10.1038/s41591-023-02284-w

45. Shi X., Day A., Bergom H.E. et al. Integrative molecular analyses define correlates of high B7-H3 expression in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *NPJ Precis Oncol* 2022;6(1):80. DOI: 10.1038/s41698-022-00323-2
46. Doi T., Patel M., Falchook G.S. et al. 453O DS-7300 (B7-H3 DXd Antibody-Drug Conjugate [ADC]) shows durable antitumor activity in advanced solid tumors: extended follow-up of a phase I/II study. *Ann Oncol* 2022;33:S744–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.582
47. Jang S., Powderly J.D., Spira A.I. et al. Phase 1 dose escalation study of MGC018, an Anti-B7-H3 Antibody-Drug Conjugate (ADC), in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):2631. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2631
48. Miller J.S., Zorko N., Merino A. et al. 755P B7H3-targeted tri-specific killer engagers deliver IL-15 to NK cells but not T-cells, and specifically target solid tumors as a pan-tumor antigen strategy mediated through NK cells. *Ann Oncol* 2022;33:S889. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.881
49. Zhang Y., He L., Sadagopan A. et al. Targeting radiation-resistant prostate cancer stem cells by B7-H3 CAR T cells. *Mol Cancer Ther* 2021;20(3):577–88. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0446
50. Zorko N., Cichocki F., Goulding J. et al. Preclinical development of multiplexed-engineered iPSC-derived NK cells expressing a novel camelid nanobody Chimeric Antigen Receptor (CAR) targeting pan-cancer antigen B7-H3. *Cancer Res* 2022;82(Suppl_S12):2761(Abtract). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-2761

Вклад авторов

А.Ю. Павлов, Э.Э. Мирзоев, А.О. Кортышкова, М.Т. Айвазов, Ф.Э. Мирзоев: написание и редактирование текста статьи;
А.Г. Дзидзария: подготовка и оформление иллюстраций;
Р.А. Гафанов: идея статьи;
В.А. Самусевич: подготовка данных литературы.

Authors' contributions

A.Yu. Pavlov, E.E. Mirzoev, A.O. Kortyshkova, M.T. Aivazov, F.E. Mirzoev: article writing and editing;
A.G. Dzidzaria: illustration design and processing;
R.A. Gafanov: article idea;
V.A. Samusevich: preparation of literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
Р.А. Гафанов / R.A. Gafanov: <https://orcid.org/0000-0002-7592-0392>
В.А. Самусевич / V.A. Samusevich: <https://orcid.org/0000-0003-1760-214X>
Э.Э. Мирзоев / E.E. Mirzoev: <https://orcid.org/0000-0001-7875-3756>
А.О. Кортышкова / A.O. Kortyshkova: <https://orcid.org/0009-0004-5312-1495>

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: 17.08.2023. Принята к публикации: 09.04.2024.

Article submitted: 17.08.2023. Accepted for publication: 09.04.2024.

Распространенность тромбозмболических осложнений при опухолях мочеполовой системы, факторы риска и профилактика

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов^{1,2}, И.Н. Исакова-Сивак¹, К.В. Сивак¹, О.Н. Скрябин¹, В.В. Перепелица¹, Д.И. Сенгирбаев³, Н.С. Буненков^{1,4,5}, П.Г. Осипов⁶, Т.А. Лелявина¹

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

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

³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Толе би, 94;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ФГБУ «Национальный исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁶ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода»; Россия, 308036 Белгород, ул. Губкина, 46

Контакты: Николай Сергеевич Буненков bunenkov2006@gmail.com

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о снижении общей выживаемости онкологических больных, у которых развились тромбозмболические осложнения. В статье представлен обзор литературы по вопросам тромбозмболических осложнений у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Анализ публикаций свидетельствует о разнообразных факторах риска и неоднородной частоте тромбозмболий у больных со злокачественными новообразованиями мочеполовой системы. Профилактика тромбозмболий проводится на всех этапах лечения – амбулаторном, после хирургического вмешательства, во время химиотерапии, однако сопровождается достаточно высоким риском геморрагических осложнений и рецидивов. Прямые пероральные антикоагулянты являются альтернативой низкомолекулярному гепарину для профилактики рак-ассоциированных тромбозмболий в связи с их удобством, эффективностью и безопасностью для большинства пациентов. Важной задачей является отбор пациентов для первичной тромбопрофилактики на основе стратификации риска тромбозмболических осложнений с использованием прогностических шкал.

Ключевые слова: рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, тромбозмболия, заболеваемость, фактор риска, профилактика

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Исакова-Сивак И.Н. и др. Распространенность тромбозмболических осложнений при опухолях мочеполовой системы, факторы риска и профилактика. Онкоурология 2024;20(1):164–73. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-164-173>

Thromboembolic complications in urogenital cancers: incidence, risk factors and prevention

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov^{1,2}, I.N. Isakova-Sivak¹, K.V. Sivak¹, O.N. Skryabin¹, V.V. Perepelitsa¹, D.I. Sengirbaev³, N.S. Bunenkov^{1,4,5}, P.G. Osipov⁶, T.A. Lelyavina¹

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

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

³S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94 Tole bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Centre; Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶Belgorod City Hospital No. 2; 46 Gubkina St., Belgorod 308036, Russia

Contacts: Nikolay Sergeevich Bunenkov bunenkov2006@gmail.com

Numerous studies indicate a decrease in overall survival among cancer patients who have developed thromboembolic complications. The article presents a review of literature on thromboembolic complications in patients with kidney, bladder, and prostate cancer. The analysis of publications indicates a variety of risk factors and heterogeneous frequency of thromboembolism in patients with malignant neoplasms of the genitourinary system. Prevention of thromboembolism is carried out at all stages of treatment: outpatient, after surgery, during chemotherapy, but is accompanied by a fairly high risk of hemorrhagic complications and recurrences. Direct oral anticoagulants are an alternative to low-molecular-weight heparin for prevention of cancer-associated thromboembolism due to their convenience, efficacy and safety for most patients. An important task is to select patients for primary thromboprophylaxis based on stratification of the risk of thromboembolic complications using prognostic scales.

Keywords: kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, thromboembolism, morbidity, risk factor, prevention

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Isakova-Sivak I.N. et al. Thromboembolic complications in urogenital cancers: incidence, risk factors and prevention. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):164–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-164-173>

Введение

Опухоли мочеполовой системы продолжают оставаться актуальной проблемой современной медицины в связи с их высокой распространенностью, часто поздней диагностикой, снижением качества жизни пациентов и их высокой инвалидизацией, а также с большими экономическими потерями государства [1–4]. Согласно данным онкологической базы GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев рака (среди них 1 414 259 (7,3 %) новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), 573 278 (3,0 %) – рака мочевого пузыря (РМП), 431 288 (2,2 %) – рака почки (РП) и почти 10 млн смертей от него (375 304 (7,8 %), 212 536 (2,1 %) и 179 368 (3,8 %) случаев смерти от РПЖ, РМП и РП соответственно) [5]. В России в 2021 г. в общей структуре онкологической заболеваемости РПЖ составил 6,9 %, РП – 3,8 %, РМП – 2,7 % [6].

Пациенты с онкологическими заболеваниями, в том числе с опухолями мочеполовой системы, имеют повышенный риск тромбоэмболии, включая венозную тромбоэмболию (ВТЭ) и артериальный тромбоз [7]. Наиболее распространенным вариантом ВТЭ является тромбоз глубоких вен нижних конечностей, далее следуют тромбоз глубоких вен верхних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз сосудов головного мозга, тромбоз синусов и поверхностные тромбофлебиты [8, 9]. Установлено, что частота ВТЭ у пациентов со злокачественными новообразованиями составляет 10–20 %, артериальная тромбоэмболия встречается существенно реже – в 1–4,7 % случаев [10–12]. Результаты недавнего популяционного когортного исследования показали, что наличие рака увеличивает риск ВТЭ в 9 раз [11]. По другим данным, ежегодная заболеваемость ВТЭ у онкологических пациентов составляет 0,5 % по сравнению с 0,1 % в общей популяции, причем в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты ВТЭ в этой когорте пациентов [13]. Данное обстоятельство связывают с увеличе-

нием распространенности рака в целом, постарением населения, а также с улучшением качества обследования онкологических пациентов [13]. По данным В.В. Navi и соавт., риск артериальных тромбоэмболических осложнений начинает увеличиваться за 150 дней до постановки диагноза рака и достигает максимума к 30-му дню до установления этого диагноза [14].

Патогенез ВТЭ у онкологических больных сложен и обусловлен взаимодействием между прокоагулянтными свойствами злокачественных клеток, системой гемостаза и индивидуальными особенностями организма пациента [10, 15]. К основным патогенетическим факторам относят прямую активацию свертывания крови, активацию тромбоцитов, индукцию воспалительных реакций и ингибирование фибринолиза [16–18].

Известно, что онкологические больные с ВТЭ имеют худший прогноз, чем пациенты без ВТЭ [18]. Рак-ассоциированные тромбоэмболии представляют собой 2-ю по значимости причину смерти у онкологических больных после основного заболевания. Развитие тромбоэмболических осложнений сопровождается более высокой потребностью в госпитализации; высокой частотой побочных эффектов во время лечения, в частности кровотечений; повышенным риском рецидива во время и после антитромботической терапии; отсрочкой противоопухолевого лечения; снижением общей выживаемости пациентов и качества их жизни [19, 20]. Кроме этого, активация тромбоцитов и гиперкоагуляция, индуцируемые раковыми клетками, активно способствуют развитию и распространению опухоли [21]. В связи с этим тромбопрофилактика у пациентов с раком имеет важное клиническое значение [22, 23].

Цель обзора – изучить современную литературу по вопросам тромбоэмболических осложнений у больных РПЖ, РП и РМП. Проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций за период с 2018 по 2023 г. в базах данных PubMed, eLybrary.ru, Google Scholar.

Заболееваемость тромбозами при опухолях мочеполовой системы

В ретроспективное общенациональное исследование «случай–контроль», проведенное в Швеции на основе ракового регистра, были включены 44 685 онкологических пациентов, у которых в течение года диагностирована ВТЭ [24]. Среди 813 пациентов с РП в 1,82 % случаев были выявлены ВТЭ, при этом женщин было 326 (1,46 %), мужчин – 487 (2,18 %). Среди 7169 пациентов с РПЖ ВТЭ имели место у 16,04 % мужчин. Среди 2572 пациентов с РМП и уротелиальным раком ВТЭ зарегистрированы в 5,76 % случаев, женщин было 643 (2,88 %), мужчин – 1929 (8,64 %).

По данным Датского ракового регистра, РП, РМП и РПЖ имеют промежуточный риск развития ВТЭ в течение года с момента установления диагноза [11]. Были проанализированы данные 12 333 пациентов с РП, 16 051 больного РМП и 68 334 мужчин с РПЖ. Совокупная заболеваемость ВТЭ за 12 мес после постановки диагноза РП составила 2,66 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,38–2,95 %), РМП – 2,74 % (95 % ДИ 2,50–3,01 %), РПЖ – 1,21 % (95 % ДИ 1,13–1,30 %). Уровень заболеваемости в течение 12 мес после постановки диагноза варьировал от 34,2 (95 % ДИ 30,5–38,0) на 1 тыс. человеко-лет при РП и 34,5 (95 % ДИ 31,3–37,8) на 1 тыс. человеко-лет при РМП до 12,9 (95 % ДИ 12,0–13,8) на 1 тыс. человеко-лет при РПЖ.

Анализ Калифорнийского онкологического регистра выявил 7271 (11,7 %) случай рак-ассоциированного тромбоза среди 180807 мужчин с РПЖ. Среди пациентов с РМП ($n = 24964$) аналогичный показатель составил 2295 (3,7 %) случаев, а среди пациентов с РП ($n = 44345$) – 2781 (4,5 %) [9]. По локализации ВТЭ распределение было следующим: тромбозы легочной артерии с тромбозом глубоких вен или без него встречались чаще всего и при РПЖ составили 53,3 %, при РМП – 43,4 %, при РП – 54,2 %. Проксимальный тромбоз гл-

боких вен диагностирован в 24,3 % случаев РПЖ, у 34,6 % пациентов с РМП и у 28,5 % при РП. Частота изолированного дистального тромбоза глубоких вен равнялась 12,6 % при РПЖ, 12,2 % при РМП и 11,2 % при РП. Наконец, неуточненный тромбоз глубоких вен нижних конечностей имел место у 9,7 % пациентов с РПЖ, в 9,9 % случаев при РМП и у 6,1 % больных РП. Следует отметить, что большинство случаев тромбозов произошли в течение 6 мес после постановки диагноза рака и продолжали увеличиваться в течение 12 мес.

В ретроспективном исследовании среди 2762 пациентов с почечно-клеточным раком, перенесших радикальную или частичную нефрэктомия, совокупная частота ВТЭ за 1 и 5 лет составила $0,5 \pm 0,1$ и $1,5 \pm 0,3$ % соответственно [25].

При этом в современных рекомендациях Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [26] и Американского общества гематологов (American Society of Hematology, ASH) [27], а также в соответствии с прогностической шкалой Khorana [28] РП, РМП и РПЖ относят к категории высокого риска в отношении развития ВТЭ.

По данным систематического обзора 38 публикаций, представленного О. Abdullah и соавт., РМП был классифицирован как опухоль высокого риска развития ВТЭ [29]. Общая частота ВТЭ у пациентов с РМП в Великобритании оценивалась в 1,9–4,7 %. При этом у пациентов, перенесших цистэктомию, частота ВТЭ варьировала от 3 до 17,6 %, а при метастатическом РМП – от 3,1 до 5,1 %.

Таким образом, анализ публикаций свидетельствует, что данные о частоте тромбозов у пациентов с опухолями мочеполовой системы неоднородны.

Факторы риска тромбозов

Факторы риска тромбозов у онкологических больных достаточно хорошо изучены и включают

Таблица 1. Основные факторы риска тромбозов у пациентов с раком мочеполовой системы

Table 1. Main thromboembolism risk factors in patients with urogenital cancers

Факторы риска Risk factors	Признаки Signs
Связанные с опухолью Tumor-associated	III–IV стадии опухоли; биомаркеры: высокие уровни тромбоцитов, лейкоцитов, D-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, протромбина Tumor stages III–IV; biomarkers: high platelet, leukocyte counts, high levels of D-dimer, P-selectin, C-reactive protein, prothrombin
Связанные с пациентом Patient-associated	Пожилой и старческий возраст, ожирение, наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе, сопутствующие заболевания, длительная иммобилизация, частые госпитализации Older age, obesity, hereditary thrombophilia, history of thrombosis, concomitant diseases, long-term immobilization, frequent hospitalizations
Связанные с лечением Treatment-associated	Хирургическое вмешательство на органах малого таза, химиотерапия на основе платины, иммунотерапия, установка центрального венозного катетера Surgical intervention on pelvic organs, platinum-based chemotherapy, immunotherapy, central venous catheter

факторы, связанные с опухолью, пациентом и лечением (табл. 1) [7, 26, 30].

Известно, что частота тромбозов зависит от стадии онкологического процесса [9]. Так, совокупная заболеваемость за 12 мес, скорректированная с учетом конкурирующего риска смерти и общей локализации рак-ассоциированного тромбоза, при РПЖ I стадии составляет 0,52 %, II стадии – 0,76 %, III стадии – 1,09 %, а на IV стадии достигает 3,31 %. Аналогичный показатель при РМП I стадии равен 1,70 %, II стадии – 5,69 %, III стадии – 8,16 %, тогда как на IV стадии – уже 12,30 %. При РП соответствующие показатели составляют 1,58; 1,78; 5,22 и 9,02 %. Приведенные данные свидетельствуют, что даже при опухолях с потенциально высоким риском тромбозов на ранних стадиях риск ВТЭ невысок, что еще раз подчеркивает необходимость ранней диагностики злокачественных новообразований.

Факторы риска тромбозов, связанные с пациентом, включают пожилой и старческий возраст, ожирение, наследственную тромбофилию, тромбозы в анамнезе, а также наличие сопутствующих заболеваний [7, 8, 31]. Следует отметить, что большинство пациентов с опухолями мочеполовой системы – лица старше 60 лет, поэтому потенциально имеют высокий риск ВТЭ. В России средний возраст установления диагноза РПЖ – 69,6 года, РП – 62,8 года, РМП – 66,9 года [6].

Негативное влияние коморбидности на частоту ВТЭ особенно актуально для пациентов с РП, причем самый высокий риск рак-ассоциированных тромбозов отмечается у лиц с 3 и более сопутствующими заболеваниями (отношение шансов (ОШ) 1,48; 95 % ДИ 1,25–1,75; $p < 0,0001$ по сравнению с лицами без коморбидности) [9].

На сегодняшний день установлены биомаркеры высокого риска тромбозов: повышение уровней тромбоцитов, лейкоцитов, D-димера, P-селектина, C-реактивного белка, протромбина [32].

Частые госпитализации пациента, неподвижность после операции и внешнее сдавление кровеносных сосудов опухолями вызывают венозный стаз, способствующий ВТЭ [33]. Наличие центральных венозных катетеров и прямая инвазия опухоли вызывают повреждение эндотелиальных клеток, усиливая их тромбогенный потенциал [10].

В исследовании Z. Klaassen и соавт. показано, что у пациентов с радикальной простатэктомией по поводу РПЖ степень риска ВТЭ и кровотечения может быть стратифицирована на основе следующих факторов: возраст >75 лет, индекс массы тела >35 кг/м², наличие ВТЭ у родственника I степени, личный анамнез ВТЭ, способ операции (открытая, лапароскопическая, роботизированная) и объем тазовой лимфаденэктомии [34]. У пациентов с наименьшим риском ожидаемая частота ВТЭ составляет 0,4–0,8 %, а у пациентов

с наибольшим риском – 1,5–15,7 %. Частота серьезных кровотечений варьируется от 0,4 до 1,4 %.

В другом исследовании показано, что факторами риска ВТЭ после роботизированной радикальной простатэктомии по поводу РПЖ являются неoadъювантная андрогенная депривация, высокие уровни D-димера после операции и формирование лимфоцелле. В данной работе среди 209 пациентов, перенесших роботизированную радикальную простатэктомию, в 5,7 % случаев выявлена ВТЭ [35].

Пациенты, перенесшие радикальную цистэктомию по поводу РМП, также подвергаются высокому риску ВТЭ, частота которой составляет от 3 до 11,6 %, при этом более 50 % случаев происходят после выписки из стационара [36].

Химиотерапия опухолей на основе платины, гормональная терапия приводят к состоянию гиперкоагуляции, также способствуя ВТЭ. Антиангиогенная терапия, ингибиторы протеинкиназы и иммунотерапия повышают риск ВТЭ [11]. Противоопухолевые препараты вызывают протромботическое состояние посредством нескольких механизмов, включая повреждение эндотелия сосудов, снижение уровней эндогенных антикоагулянтов, индукцию прокоагулянтной активности тканевого фактора и активацию тромбоцитов.

Ретроспективное исследование, проведенное в Швеции, включало 255 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию по поводу РМП. Частота возникновения тромбозов перед цистэктомией у пациентов, не получавших неoadъювантную химиотерапию, составила всего 10 %, в то время как у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию до цистэктомии, – 48 %, причем в 64 % случаев выявлена достоверная связь с установкой центрального венозного катетера [37].

Одним из современных направлений лечения злокачественных новообразований мочеполовой системы, особенно в случае метастазирования, является иммунотерапия, основанная на ингибировании иммунных контрольных точек [38, 39]. Однако имеются данные о повышенной частоте тромбозов на фоне иммунотерапии рака [40, 41].

Так, в ретроспективном исследовании A. Kartolo и соавт. частота ВТЭ после начала лечения ингибиторами иммунных контрольных точек при медиане наблюдения 11,1 мес составила 8 % [42]. При этом по сравнению с иммунотерапией одним препаратом двойная иммунотерапия достоверно коррелировала с более высокой частотой ВТЭ (ОШ 4,196; 95 % ДИ 1,527–11,529; $p = 0,005$), как и последующая системная терапия (ОШ 2,599; 95 % ДИ 1,169–5,777; $p = 0,019$).

В исследовании I.Y. Sheng и соавт. показано, что совокупная частота тромбозов у больных метастатической почечно-клеточной карциномой через 6 мес после начала иммунотерапии составила 4,4 %, а через

12 мес – 9,8 %. В 72 % случаев пациенты с тромбозом нуждались в госпитализации; частота летальных исходов, связанных с тромбозами, составила 9 %; в 21 % случаев запланированное лечение злокачественного новообразования пришлось отложить в связи с наличием тромбоза. Интересно, что в этом исследовании не выявлено никаких прогностических факторов в отношении риска развития тромбозов [43].

На основании известных факторов риска были разработаны балльные модели оценки индивидуального риска для стратификации пациентов. Шкалы Khorana, Vienna CATS, PROTECHT могут быть использованы для стратификации риска ВТЭ на основе анамнеза и показателей крови пациентов [28, 44, 45]. Пациентам с высоким риском тромбозов рекомендована первичная тромбопрофилактика [46].

Модель Khorana была первой и до сих пор является наиболее широко используемой прогностической шкалой ВТЭ. Шкала содержит 5 прогностических переменных: первичный очаг опухоли, количество тромбоцитов $>350 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина $<100 \text{ г/л}$ или применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, количество лейкоцитов $>11 \times 10^9/\text{л}$, индекс массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$ [47]. Среди пациентов группы высокого риска отмечено трехкратное повышение риска ВТЭ по сравнению с пациентами, имеющими низкий или средний уровень риска. Согласно данной шкале пациенты с раком органов мочеполовой системы имеют высокий риск тромбозов.

В то же время в работе U. Iqbal и соавт. шкала Khorana показала низкую точность при оценке риска ВТЭ после роботизированной радикальной цистэктомии по поводу РМП, что подчеркивает необходимость разработки инструментов, более специфичных для каждой хирургической процедуры [48].

Профилактика тромбозов при хирургических вмешательствах

Как было отмечено ранее, онкологические пациенты, перенесшие операции на органах малого таза, подвергаются повышенному риску развития ВТЭ [49]. Риск тромбозов остается высоким в течение нескольких недель после операции и может достигать 29 % без применения первичной тромбопрофилактики [50].

В течение многих лет длительная периоперационная тромбопрофилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ) была стандартом предупреждения тромботических осложнений у больных после хирургического лечения злокачественных новообразований [22]. Анализ данных 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2327 пациентов свидетельствует, что НМГ более эффективен в отношении профилактики ВТЭ, чем антагонисты витамина К [51].

В то же время спорным остается вопрос продолжительности гепаринопрофилактики. В обзоре E. Rausa и соавт. была проведена оценка эффективности и безопасности длительной (4 нед) и обычной (1 нед) тромбопрофилактики НМГ у пациентов после хирургического лечения. Показано, что длительная профилактика НМГ существенно снижала частоту послеоперационной ВТЭ и не сопровождалась повышенным риском послеоперационного кровотечения. Также следует отметить, что большинство ВТЭ после операций на брюшной полости и органах малого таза протекали бессимптомно и ограничивались нижними конечностями, поэтому имели низкий потенциал к эмболизации. Частота послеоперационной тромбоза легочной артерии была одинаковой в группах стандартной и длительной гепаринопрофилактики, однако достоверно оценить влияние длительной профилактики НМГ на тромбоз легочной артерии сложно из-за общей низкой частоты этого осложнения [52].

Несмотря на доказанную эффективность НМГ, несоблюдение режима приема препарата может увеличить риск послеоперационного тромбоза [49]. Распространенными причинами низкой приверженности к НМГ являются необходимость ежедневных инъекций и связанные с этим затраты, реакция в месте инъекции и боль.

Появление на фармацевтическом рынке прямых пероральных антикоагулянтов и их благоприятный профиль безопасности позволили рассматривать эти препараты для первичной и вторичной профилактики рак-ассоциированных тромбозов [53]. На сегодняшний день убедительно продемонстрировано, что прямые пероральные антикоагулянты снижают риск ВТЭ и артериальной тромбоза, являясь достойной альтернативой НМГ, к тому же за счет перорального приема не требуют рутинного лабораторного контроля показателей свертываемости [54]. Изучению эффективности пероральных прямых антикоагулянтов у онкологических пациентов посвящено достаточно много исследований.

В многоцентровом проспективном исследовании не выявлено различий в частоте кровотечений и тромботических осложнений при профилактическом пероральном приеме апиксабана в сравнении с подкожным введением эноксапарина натрия [55]. Однако удовлетворенность пациентов легкостью приема лекарства была значительно выше в группе апиксабана.

В исследовании Nokusai VTE Cancer сравнивали эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в день с подкожным введением дальтепарина натрия в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в день в течение месяца с последующим введением дальтепарина натрия в дозе 150 МЕ/кг 1 раз в день для вторичной профилактики ВТЭ у 1046 онкологических пациентов. При применении эдоксабана частота рецидивов ВТЭ была ниже, чем при использовании дальтепарина натрия (7,9 и 11,3 % соответственно), однако через 12 мес

наблюдения значительно чаще встречались крупные кровотечения (6,9 и 4,0 % соответственно) [23].

В многоцентровом рандомизированном открытом пилотном исследовании SELECT-D, проведенном в Соединенном Королевстве, выполнен сравнительный анализ применения дальтепарина натрия (200 МЕ/кг ежедневно в течение 1 мес, затем 150 МЕ/кг ежедневно в течение 2–6 мес) и ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в день в течение 6 мес) в качестве вторичной профилактики ВТЭ у 400 пациентов. Рецидив ВТЭ наблюдался у 26 пациентов: у 18 – в группе дальтепарина натрия, у 8 – в группе ривароксабана. За период наблюдения кумулятивная частота рецидивов ВТЭ составила 11 % при приеме дальтепарина натрия и 4 % при использовании ривароксабана, кумулятивная частота серьезных кровотечений – 4 и 6 % соответственно. Однако частота клинически значимого небольшого кровотечения оказалась выше в группе ривароксабана – 13 % против 4 % в группе дальтепарина натрия [56].

Схожие данные получены в исследовании В. Planquette и соавт., в котором 158 пациентов были рандомизированы в группы ривароксабана ($n = 74$) и дальтепарина натрия ($n = 84$). Совокупная частота рецидивов ВТЭ при применении ривароксабана и дальтепарина натрия составила 6,4 и 10,1 %, сильное кровотечение произошло в 1,4 % против 3,7 % случаев соответственно. Клинически значимые небольшие кровотечения имели место у 12,2 и 9,8 % пациентов соответственно. В группах ривароксабана и дальтепарина натрия умерли 25,7 и 23,8 % пациентов соответственно [57].

В исследовании ADAM VTE рецидив ВТЭ наблюдался у 0,7 % пациентов группы апиксабана и у 6,3 % пациентов группы дальтепарина натрия. Серьезных кровотечений в группе апиксабана не было, а в группе дальтепарина натрия они зарегистрированы в 1,4 % случаев [58].

Схожие данные получены в исследовании CARVAGGIO, в котором апиксабан не уступал дальтепарину натрия в предотвращении рецидивов ВТЭ (5,6 % против 7,9 % случаев; $p < 0,001$) при сопостави-

мой частоте крупных кровотечений – 3,8 и 4,0 % соответственно ($p = 0,60$) [59].

Важным аспектом адекватной тромбопрофилактики является выбор дозы антикоагулянта. В настоящее время инициировано исследование API-CAT, в котором изучается эффективность длительного применения сниженной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) [60].

Практический интерес представляет исследование J.C. Dai и соавт., в котором показано, что однократная доза предоперационного эноксапарина натрия существенно не изменила периоперационные исходы после роботизированной частичной нефрэктомии по поводу РП [61]. Выявлена сопоставимая частота тромботических осложнений и кровотечений у пациентов, получавших фармакологическую профилактику эноксапарином натрия, и у тех, кто ее не получал.

Таким образом, пациентам после хирургических вмешательств рекомендуется длительная профилактика рак-ассоциированных тромбозов в течение 4 нед. Основные препараты, рекомендованные для профилактики тромбозов у пациентов с опухолями мочеполовой системы, представлены в табл. 2 [26].

Вместе с тем имеются данные, что через год после прекращения приема антикоагулянтов примерно у 10 % пациентов наблюдался рецидив ВТЭ [62]. В связи с этим вторичная профилактика ВТЭ является не менее важной, чем первичная.

Профилактика тромбозов у амбулаторных пациентов

В настоящее время первичная тромбопрофилактика ривароксабаном, апиксабаном или НМГ рекомендуется амбулаторным онкологическим пациентам с высоким риском тромбозов (оценка по шкале Khorana 2 и более до начала системной химиотерапии) при отсутствии значимых факторов риска кровотечений и потенциального негативного лекарственно-го взаимодействия [63].

Недавно в 2 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях оценивалось

Таблица 2. Основные препараты для профилактики тромбозов у пациентов с опухолями мочеполовой системы

Table 2. Main medications for thromboembolism prevention in patients with urogenital cancers

Препарат Drug	Доза, способ введения Dose, administration route	Длительность приема Administration duration
Дальтепарин натрия Dalteparin sodium	5000 Ед подкожно ежедневно 5000 U subcutaneously daily	28 дней 28 days
Эноксапарин натрия Enoxaparin sodium	40 мг подкожно ежедневно 40 mg subcutaneously daily	
Апиксабан Apixaban	2,5 мг перорально 2 раза в день 2.5 mg orally 2 times a day	

использование непрямых антикоагулянтов для тромбопрофилактики у амбулаторных пациентов с раком высокого риска.

В исследовании AVERT назначение апиксабана сопровождалось значительно более низкой частотой ВТЭ по сравнению с плацебо. В данном исследовании 563 амбулаторных пациента со средним или высоким риском ВТЭ (оценка по шкале Khorana ≥ 2), получающих химиотерапию, были рандомизированы в группы апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день ($n = 288$) и плацебо ($n = 275$) в течение 180 дней. ВТЭ выявлена у 4,2 % пациентов группы апиксабана и у 10,2 % пациентов группы плацебо (ОШ 0,41; 95 % ДИ 0,26–0,65; $p < 0,001$). Значимое кровотечение произошло в 3,5 % случаев в группе апиксабана и в 1,8 % – в группе плацебо (ОШ 2,00; 95 % ДИ 1,01–3,95; $p = 0,046$) [64].

В исследовании CASSINI амбулаторные пациенты, получающие химиотерапию и имеющие высокий риск ВТЭ, были рандомизированы в группы ривароксабана ($n = 420$) и плацебо ($n = 421$). Продемонстрировано, что ривароксабан существенно снижает частоту ВТЭ – тромбоэмболические осложнения зарегистрированы у 6,9 % пациентов против 11,6 % в группе плацебо (ОШ 0,57; 95 % ДИ 0,36–0,90; $p = 0,01$) [65].

Следует подчеркнуть, что текущие рекомендации NCCN включают ривароксабан и апиксабан для первичной амбулаторной профилактики у пациентов со средним и высоким риском развития ВТЭ [26, 66].

Группа исследователей из Китая в метаанализе 19 рандомизированных контролируемых исследований сравнила эффективность и безопасность апиксабана, ривароксабана, НМГ, семулопарина натрия, аспирина и варфарина для профилактики ВТЭ у амбулаторных онкологических больных. Всего были изучены данные 11 430 пациентов. Апиксабан (5 мг) оказался более эффективным относительно профилактики ВТЭ, чем плацебо (ОШ 0,36; 95 % ДИ 0,18–0,71), НМГ (ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,39–0,63) или варфарин (ОШ 0,75; 95 % ДИ 0,35–1,59). Безопасность апиксабана (ОШ 1,41; 95 % ДИ 0,33–5,93) была выше, чем НМГ (ОШ 1,96; 95 % ДИ 0,99–3,86) и варфарина (ОШ 3,06; 95 % ДИ 1,03–9,08), т. е. риск кровотечения был самым низким при приеме апиксабана [67].

У. Valabanova и соавт. на примере больных РПЖ показали, что наибольший возможный эффект в снижении риска повторной ВТЭ был достигнут при амбулаторном применении антикоагулянтов в течение более 9 мес при тромбоэмболии легочной артерии и более 3–6 мес при тромбоэмболии глубоких вен нижних конечностей, при этом риск сильного кровотечения в целом был низким во всех случаях [68].

Несмотря на то что профилактика тромбоэмболий нередко проводится с применением эноксапарина натрия, его экономическая эффективность и уровень приверженности были поставлены под сомнение. Опрос практикующих онкоурологов в США ($n = 121$, большинство респондентов имели опыт работы не менее 5 лет и выполняли более 10 цистэктомий в год) показал, что большинство из них (96 %) назначают пациентам после радикальной цистэктомии по поводу РМП для тромбопрофилактики эноксапарин натрия в виде подкожных инъекций и только 3 респондента выбрали пероральные препараты, такие как ривароксабан и варфарин [69]. В то же время отмечена низкая приверженность пациентов к приему эноксапарина натрия вследствие необходимости самостоятельных инъекций и финансовых барьеров (высокая стоимость препарата), что свидетельствует о целесообразности более широкого применения пероральных антикоагулянтов в послеоперационном периоде.

Таким образом, тромбопрофилактика не показана всем амбулаторным пациентам с опухолями мочевого тракта, в основном из-за повышенного риска кровотечений [70]. Основным принципом эффективной амбулаторной медикаментозной профилактики ВТЭ с минимизацией кровотечений в онкологии является тщательный отбор пациентов группы высокого риска на каждом этапе лечения злокачественного новообразования [71]. Амбулаторная тромбопрофилактика рекомендуется на срок до 6 мес с применением НМГ или пероральных антикоагулянтов (ривароксабана или апиксабана) для пациентов со средним или высоким риском развития рака (оценка по шкале Khorana ≥ 2) [26].

Заключение

Данные о частоте тромбоэмболических осложнений у больных РПЖ, РП и РМП неоднородны, а факторы риска многочисленны. Высокий риск тромбоэмболий у больных со злокачественными новообразованиями мочеоловой системы требует профилактики на всех этапах лечения – амбулаторном, после хирургического лечения, во время химиотерапии. Однако профилактика ВТЭ у больных этой категории является сложной задачей, что обусловлено высоким риском геморрагических осложнений и рецидивирующим характером течения тромбоэмболий. Прямые пероральные антикоагулянты являются альтернативой НМГ для профилактики рак-ассоциированных тромбоэмболий в связи с их удобством, эффективностью и безопасностью для большинства пациентов. Отбор пациентов для первичной тромбопрофилактики проводится на основе стратификации риска тромбоэмболических осложнений с использованием прогностических шкал.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cornejo K.M., Rice-Stitt T., Wu C.L. Updates in staging and reporting of genitourinary malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(3):305–19. DOI: 10.5858/arpa.2019-0544-RA
2. Netto G.J., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization Classification of tumors of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and urinary tract tumors. *Eur Urol* 2022;82(5):469–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.07.002
3. Williams S.B., Ray-Zack M.D., Hudgins H.K. et al. Impact of centralizing care for genitourinary malignancies to high-volume providers: a systematic review. *Eur Urol Oncol* 2019;2(3):265–73. DOI: 10.1016/j.euo.2018.10.006
4. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина 2020;23(3):149–55. DOI: 10.17116/profmed202023031149
Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2020;23(3):149–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031149
5. 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
6. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
7. Соменова О.В., Елизарова А.Л., Борисенко Н.Н., Корнюшенко У.А. Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? Злокачественные опухоли 2018;(3s1):110–4. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-110-114
Somonova O.V., Elizarova A.L., Borisenko N.N., Kornushenko U.A. Thrombosis in an oncological patient and cancer in a patient with thrombosis: What to do? *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018;(3s1):110–4. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-110-114
8. Shah S., Karathanasi A., Revythis A. et al. Cancer-associated thrombosis: a new light on an old story. *Diseases* 2021;9(2):34. DOI: 10.3390/diseases9020034
9. Mahajan A., Brunson A., Adesina O. et al. The incidence of cancer-associated thrombosis is increasing over time. *Blood Adv* 2022;6(1):307–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005590
10. Mukai M., Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;72(2):89–93. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.02.011
11. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):1959–69. DOI: 10.1182/blood.2020007338
12. Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Тихонова С.Н. и др. Эффективное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в хирургическом лечении больной раком почки с опухолем тромбозом. Южно-Российский онкологический журнал 2022;3(3):32–40. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-4
Rozenko D.A., Ushakova N.D., Tikhonova S.N. et al. Effective use of extracorporeal membrane oxygenation in surgical treatment of kidney cancer patient with tumor thrombosis. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2022;3(3):32–40. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-4
13. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):180119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2018
14. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H. et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood* 2019;133(8):781–9. DOI: 10.1182/blood-2018-06-860874
15. Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С. Венозные тромбозомболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика. Лекарственный вестник 2020;14(3):16–22.
Petrov V.I., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S. Venous thromboembolic complications in oncological patients: Etiopathogenesis and prevention. *Lekarstvennyi vestnik = Drug Bulletin* 2020;14(3):16–22. (In Russ.).
16. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood* 2019;134(22):1912–8. DOI: 10.1182/blood.2019001388
17. Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res* 2020;225:33–53. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.06.012
18. Costa J., Araújo A. Cancer-related venous thromboembolism: from pathogenesis to risk assessment. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(6):669–76. DOI: 10.1055/s-0040-1718926
19. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):11. DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y
20. Chuang L.H., Gumbs P., van Hout B. et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Qual Life Res* 2019;28(8):2111–24. DOI: 10.1007/s11136-019-02175-z
21. Suzuki-Inoue K. Roles of the CLEC-2-podoplanin interaction in tumor progression. *Platelets* 2018:1–7. DOI: 10.1080/09537104.2018.1478401
22. Frere C., Benzidia I., Marjanovic Z., Farge D. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes but new challenges. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):71. DOI: 10.3390/cancers11010071
23. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
24. Glise Sandblad K., Hansson P.O., Philipson J. et al. Prevalence of cancer in patients with venous thromboembolism: a retrospective nationwide case–control study in Sweden. *Clin Appl Thromb Hemost* 2023;29:10760296231158368. DOI: 10.1177/10760296231158368
25. Park H., Jeong C.W., Yuk H. et al. Influence of tumor thrombus on occurrence of distant venous thromboembolism and survival in patients with renal cell carcinoma after surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029618823288. DOI: 10.1177/1076029618823288
26. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(10):1181–201. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0047
27. Lyman G.H., Carrier M., Ay C. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442
28. Guman N.A.M., van Geffen R.J., Mulder F.I. et al. Evaluation of the Khorana, PROTECHT, and 5-SNP scores for prediction of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2021;19(12):2974–83. DOI: 10.1111/jth.15503
29. Abdullah O., Parashar D., Mustafa I.J., Young A.M. Venous thromboembolism rate in patients with bladder cancer according to the type of treatment: a systematic review. *Cureus* 2022;14(3):e22945. DOI: 10.7759/cureus.22945
30. Ибрагимова Н.Ш., Юсупова М.А. Факторы риска венозных тромбозомболических осложнений в онкохирургии. *Авиценна* 2020;66:17–9.

- Ibragimova N.Sh., Usupova M.A. Risk factors of venous thromboembolic complications in oncological surgery. *Avitsenna = Avicenna* 2020;66:17–9. (In Russ.).
31. Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тян А.Г. и др. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник РАМН* 2021;76(5):465–75. DOI: 10.15690/vramn1459
- Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Tyan A.G. et al. Thrombosis risk factors in oncological patients. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2021;76(5):465–75. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1459
32. Pabinger I., van Es N., Heinze G. et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5(7):e289–98. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2
33. Sevestre M.A., Soudet S. Epidemiology and risk factors for cancer-associated thrombosis. *J Med Vasc* 2020;45(6S):6S3–7. DOI: 10.1016/S2542-4513(20)30513-7
34. Klaassen Z., Wallis C.J.D., Lavallée L.T., Violette P.D. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis in prostate cancer surgery. *World J Urol* 2020;38(3):593–600. DOI: 10.1007/s00345-019-02705-x
35. Meguro S., Kataoka M., Endo Y.U. et al. Low risk of venous thromboembolism after robot-assisted radical prostatectomy through systemic image assessment: a prospective study. *In Vivo* 2022;36(5):2384–91. DOI: 10.21873/invivo.12971
36. Klaassen Z., Arora K., Goldberg H. et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after radical cystectomy: a call for adherence to current guidelines. *J Urol* 2018;199(4):906–14. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.130
37. Ottosson K., Pelander S., Johansson M. et al. The increased risk for thromboembolism pre-cystectomy in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urinary bladder cancer is mainly due to central venous access: a multicenter evaluation. *Int Urol Nephrol* 2020;52(4):661–9. DOI: 10.1007/s11255-019-02338-4
38. Коротаева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А. и др. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2019;15(4):30–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
- Korotaeva A.A., Apanovich N.V., Braga E.A. et al. Current advances in kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):30–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
39. Моисеенко Ф.В. Будущее системной терапии в онкоурологии: таргетная терапия и/или иммунотерапия. *Практическая онкология* 2019;20(2):137–43. Moiseenko F.V. Future of systemic therapy in oncurology: targeted and immunotherapy. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2019;20(2):137–43. (In Russ.).
40. Moik F., Chan W.E., Wiedemann S. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood* 2021;137(12):1669–78. DOI: 10.1182/blood.2020007878
41. Kacimi S.E.O., Moeinafshar A., Haghighi S.S. et al. Venous thromboembolism in cancer and cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;178:103782. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103782
42. Kartolo A., Yeung C., Moffat G.T. et al. Venous thromboembolism events in patients with advanced cancer on immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2022;14(1):23–30. DOI: 10.2217/imt-2021-0151
43. Sheng I.Y., Gupta S., Reddy C.A. et al. Thromboembolism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immunotherapy. *Target Oncol* 2021;16(6):813–21. DOI: 10.1007/s11523-021-00852-z
44. Di Nisio M., van Es N., Rotunno L. et al. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48(1):125–33. DOI: 10.1007/s11239-019-01845-6
45. Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Климов А.В. и др. Прогноз оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Онкоурология* 2021;17(3):19–28. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28
- Volkova M.I., Vashakmadze N.L., Klimov A.V. et al. Prognosis of patients operated on for renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-19-28
46. Garas S.N., McAlpine K., Ross J. et al. Venous thromboembolism risk in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2022;40(8):381.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.04.006
47. Van Es N., Ventresca M., Di Nisio M. et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1940–51. DOI: 10.1111/jth.14824
48. Iqbal U., Elsayed A.S., Ozair S. et al. Validation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism after robot-assisted radical cystectomy. *J Endourol* 2021;35(6):821–7. DOI: 10.1089/end.2020.0800
49. Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;7(4):64–72. DOI: 10.17116/onkolog20187464
- Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;7(4):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187464
50. Elshoury A., Schaefer J.K., Lim M.Y. et al. Update on guidelines for the prevention of cancer-associated thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(13). DOI: 10.6004/jncn.2021.7108
51. Kahale L.A., Hakoum M.B., Tsoiakian I.G. et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub5
52. Rausa E., Kelly M.E., Asti E. et al. Extended versus conventional thromboprophylaxis after major abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Surgery* 2018;164(6):1234–40. DOI: 10.1016/j.surg.2018.05.028
53. Бредихин Р.А., Ахметзянов Р.В., Хайруллин Р.Н. Расширение возможностей лечения и профилактики венозных тромбозных осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Роль пероральных антикоагулянтов. *Клиницист* 2022;16(2):17–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667
- Bredikhin R.A., Akhmetzyanov R.V., Khayrullin R.N. Expanding the possibilities of treatment and prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. The role of oral anticoagulants. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(2):17–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K667
54. Mosarla R.C., Vaduganathan M., Qamar A. et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(11):1336–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.017
55. Guntupalli S.R., Brennecke A., Behbakht K. et al. Safety and efficacy of apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e207410. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7410
56. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034

57. Planquette B., Bertoletti L., Charles-Nelson A. et al. Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022;161(3):781–90. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.037
58. McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
59. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
60. Mahé I., Agnelli G., Ay C. et al. Extended anticoagulant treatment with full- or reduced-dose apixaban in patients with cancer-associated venous thromboembolism: rationale and design of the API-CAT study. *Thromb Haemost* 2022;122(4):646–56. DOI: 10.1055/a-1647-9896
61. Dai J.C., Morgan T.N., Kusin S. et al. Use of Pre-operative pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis for robotic partial nephrectomy. *Urology* 2021;154:177–83. DOI: 10.1016/j.urology.2021.03.043
62. Lapébie F.X., Bura-Rivière A., Espitia O. et al. Predictors of recurrence of cancer-associated venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2023;21(8):2189–201. DOI: 10.1016/j.jth.2023.04.010
63. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
64. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
65. Khorana A.A., McNamara M.G., Kakkar A.K. et al. Assessing full benefit of rivaroxaban prophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer: thromboembolic events in the randomized CASSINI trial. *TH Open* 2020;4(2):e107–12. DOI: 10.1055/s-0040-1712143
66. Agnelli G. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):781–3. DOI: 10.1056/NEJMe1816060
67. Xin Z., Liu F., Du Y. et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020;9(5):2970–81. DOI: 10.21037/apm-20-47
68. Balabanova Y., Farahmand B., Stattin P. et al. Population-based study of long-term anticoagulation for treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in men with prostate cancer in Sweden. *BMC Urol* 2022;22(1):15. DOI: 10.1186/s12894-022-00967-z
69. Dall C.P., Shaw N., Egan J. et al. Practice patterns for extended venous thromboembolism chemoprophylaxis among urologic oncologists after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2020;38(11):849.e19–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.05.030
70. Prisco D., Tufano A., Cenci C. et al. Position paper of the Italian Society of Internal Medicine (SIMI) on prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Intern Emerg Med* 2019;14(1):21–38. DOI: 10.1007/s11739-018-1956-1
71. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Современные подходы к профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с активным раком. *Атеротромбоз* 2022;12(2):44–62. DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62
Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Modern approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2022;12(2):44–62. (In Russ.) DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-44-62

Вклад авторов

С.В. Попов: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, редактирование статьи;
Р.Г. Гусейнов, И.Н. Исакова-Сивак, О.Н. Скрябин, В.В. Перепелица, Д.И. Сенгирбаев, П.Г. Осипов, Т.А. Лелявина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
К.В. Сивак, Н.С. Буненков: написание текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Popov: developing the article design, article writing, article editing;
R.G. Guseynov, I.N. Isakova-Sivak, O.N. Skryabin, V.V. Perepelitsa, D.I. Sengirbaev, P.G. Osipov, T.A. Lelyavina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
K.V. Sivak, N.S. Bunenkov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>
Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>
И.Н. Исакова-Сивак / I.N. Isakova-Sivak: <https://orcid.org/0000-0002-2801-1508>
К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>
О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>
В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>
Д.И. Сенгирбаев / D.I. Sengirbaev: <https://orcid.org/0000-0003-1416-7517>
Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>
П.Г. Осипов / P.G. Osipov: <https://orcid.org/0009-0008-3865-628X>
Т.А. Лелявина / T.A. Lelyavina: <https://orcid.org/0000-0001-6796-4064>

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: 15.06.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023.

Article submitted: 15.06.2023. **Accepted for publication:** 12.09.2023.