

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2024

Том 20 / Vol. 20

**Интерпретация данных МРТ
предстательной железы по шкале PI-RADS:
разработка системы для помощи
в принятии врачебных решений и значение
для прогнозирования результатов
радикальной простатэктомии**

**Анатомические аспекты
сосудосберегающей лучевой терапии
рака предстательной железы**

**Десятилетний опыт радикальной
цистэктомии в одном центре:
ретроспективный анализ и онкологические
результаты**

ОНКОУРОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»



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

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

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

<https://oncourology.abvpress.ru>

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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

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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему oncourology.abvpress.ru/oncugr/index
Редактор Н.В. Жукова
Координатор А.А. Киричек
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru

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

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

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)
Онкоурология. 2024.
Том 20. № 4. 1–144
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
<https://oncourology.abvpress.ru>

4 **ТОМ 20**
'24

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

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

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 ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ж У Р Н А Л Ы

Scopus
ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Scopus
САРКОМЫ
КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ

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

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

Scopus
**УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://eme.abvpress.ru/en>

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

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

Scopus
НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Scopus
**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ
В ОНКОЛОГИИ
THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

**Хирургия
и ОНКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
MD-ONCO

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

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

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
ИЗДАНИЕ

**Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**

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

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

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

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



<https://oncourology.abvpress.ru>

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

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

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

Cancer urology. 2024.
Vol. 20, No 4. 1–144
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 42169

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

4000 copies. Free distribution.

<https://oncourology.abvpress.ru>

4 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

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

COORDINATING EDITOR

Kirichek, Andrey A., Oncologist, Oncourology Department, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам 14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак предстательной железы

He Mingze, M.Э. Еникеев, P.T. Pзаев, И.М. Черненький, М.В. Фельдшеров, Li He, Ни Kebang, E.B. Шноть, Л.М. Рапопорт, П.В. Глыбочко
Разработка системы на базе глубокого обучения для помощи в принятии врачебных решений в определении оценок по системе PI-RADS: международное многоцентровое исследование 15

А.М. Попов, Е.В. Аниканова, О.В. Крючкова, А.А. Соколов, Э.Ф. Абдрахимов, Е.В. Заря
Влияние шкалы PI-RADS на неблагоприятные хирургические исходы у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. 24

P.B. Новиков, Г.А. Лясович, О.И. Пономарева, В.К. Карандашов, И.А. Буровик, С.А. Тятьков, А.В. Кулиш, В.В. Протоцак, С.Н. Новиков
Анатомические аспекты сосудосберегающей лучевой терапии рака предстательной железы 33

А.И. Мурадханов, Е.С. Синявская, А.И. Ролевич, Р.И. Гончарова, Н.Е. Евсеев, В.А. Захарова, М.П. Смаль, М.Л. Пармон, С.А. Семенов, С.А. Красный, С.Л. Поляков
Прогностическое значение герминальных мутаций генов гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с первичным метастатическим раком предстательной железы. 44

А.В. Саркисян, П.В. Булычкин, А.В. Хачатурян, А.А. Куфелкина, Д.Д. Ладыко
Метастаназнаправленная терапия метакронных олигометастазов рака предстательной железы 55

Рак мочевого пузыря

М.В. Беркут, А.К. Носов
Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты 60

А.С. Калтинский, О.А. Маилян
Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака 75

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, В.А. Ребрикова, А.Д. Цыбульский, А.В. Кригер
Рецидив рака предстательной железы редкой локализации: магнитно-резонансная диагностика и лечение. Клинический случай 90

А.А. Ли, Т.М. Гелиашвили, А.А. Румянцев, А.И. Пронин, А.С. Крылов, О.Д. Баранова, А.В. Парнас, В.С. Ильяков, Д.А. Воробьева
Впечатляющий ответ на терапию ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 у пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, рефрактерным к терапии апалутамидом, доцетакселом и метастазнаправленной терапии. 98

А.С. Полякова, Е.А. Соколов, Д.Ю. Пушкарь
Эффективность пембролизумаба в терапии саркоматоидного варианта метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай 104

ОБЗОРЫ

P.C. Низамова, P.Д. Андреева, М.О. Воздвиженский
Лечение локализованного рака предстательной железы в зависимости от группы онкологического риска. 112

G.P. Siregar, I. Parwati, F. Safriadi, T. Tjahjodjati
VEGF gene polymorphisms and as a potential roles of bladder cancer recurrence factor 120

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.А. Томилов, Е.И. Велиев, Г.Р. Касян, Е.Н. Голубцова, Б.Л. Григорян, З.А. Багателия

Вопросы классификации и учета осложнений оперативного лечения недержания мочи у мужчин 127

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

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

Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях 132

ЮБИЛЕИ

Олегу Борисовичу Карякину – 70 лет! 139

Олегу Ивановичу Братчикову – 80 лет! 141

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 143

To the Reviewers: Letter of Appreciation. 14

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Prostate cancer

He Mingze, M.E. Enikeev, R.T. Rzaev, I.M. Chernenkiy, M.V. Feldsherov, Li He, Hu Kebang, E.V. Shpot, L.M. Rapoport, P.V. Glybochko
Development of a deep learning-based system for aiding in the determination of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) scores: an international multicenter study 15

A.M. Popov, E.V. Anikanova, O.V. Kryuchkova, A.A. Sokolov, E.F. Abdryakhimov, E.V. Zarya
Effect of the PI-RADS score on adverse surgical outcomes in patients with prostate cancer after radical prostatectomy 24

R.V. Novikov, G.A. Lyasovich, O.I. Ponomareva, V.K. Karandashov, I.A. Burovik, S.A. Tyatkov, A.V. Kulish, V.V. Protoshchak, S.N. Novikov
Anatomical aspects of vessel-sparing radiation therapy for prostate cancer. 33

A.I. Muradkhanau, E.S. Sinyavskaya, A.I. Rolevich, R.I. Goncharova, N.E. Evseev, V.A. Zakharova, M.P. Smal, M.L. Parmon, S.A. Semenov, S.A. Krasny, S.L. Polyakov
Prognostic significance of germline mutations in DNA homologous recombination repair genes in patients with primary metastatic prostate cancer 44

A.V. Sarkisyan, P.V. Bulychkin, A.V. Khachatryan, A.A. Kufelkina, D.D. Ladyko
Metastasis-directed therapy for metachronous metastases of prostate cancer 55

Urinary bladder cancer

M.V. Berkut, A.K. Nosov
Ten-year experience of radical cystectomy in one center: retrospective analysis and oncological results 60

A.S. Kalpinskiy, O.A. Mailyan
New capabilities of 2nd and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer 75

CLINICAL NOTES

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, V.A. Rebrikova, A.D. Tsubulskii, A.V. Kriger
Recurrence of prostate cancer of rare location: magnetic resonance diagnosis and treatment. Clinical case 90

A.A. Li, T.M. Geliashvili, A.A. Rumyantsev, A.I. Pronin, A.S. Krylov, O.D. Baranova, A.V. Parnas, V.S. Ilyakov, D.A. Vorobyeva
Impressive response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer refractory to apalutamide, docetaxel and metastasis-directed therapy 98

A.S. Polyakova, E.A. Sokolov, D.Yu. Pushkar
Effectiveness of pembrolizumab in therapy of sarcomatoid variant of metastatic urothelial carcinoma. Clinical case. 104

REVIEWS

R.S. Nizamova, R.D. Andreeva, M.O. Vozdvizhensky
Treatment of localized prostate cancer depending on the oncological risk group 112

G.P. Siregar, I. Parwati, F. Safriadi, T. Tjahjodjati
VEGF gene polymorphisms and as a potential roles of bladder cancer recurrence factor 120

UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

A.A. Tomilov, E.I. Veliev, G.R. Kasyan, E.N. Golubtsova, B.L. Grigoryan, Z.A. Bagateliya

Problems of classification and reporting of complications of surgical treatment of urinary incontinence in men 127

V.M. Perepukhov, B.Ya. Alekseev, K.M. Nyushko

Modern approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases 132

JUBILEE

Professor Oleg Borisovich Karyakin is 70! 139

Professor Oleg Ivanovich Bratchikov is 80! 141

INFORMATION FOR AUTHORS 143

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 входили более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору О.И. Братчикову, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору Б.Г. Гулиеву, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауку, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.С. Артемьевой, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Булычкину, к.б.н. С.В. Винокуровой, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. Л.В. Москвиной, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. К.А. Фирсову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 4-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 consisted of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskiy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor O.I. Bratchikov; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor B.G. Guliev; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); A.K. Nosov, DMSc; A.S. Artem'eva, PhD; V.A. Biryukov, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; S.V. Vinokurova, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; L.V. Moskvina, PhD; A.M. Popov, PhD; K.A. Firsov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 4th volume of the journal in 2024.

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

Разработка системы на базе глубокого обучения для помощи в принятии врачебных решений в определении оценок по системе PI-RADS: международное многоцентровое исследование

He Mingze¹, М.Э. Еникеев¹, Р.Т. Рзаев², И.М. Черненко¹, М.В. Фельдшер², Li He³, Hu Kebang⁴,
Е.В. Шпоть¹, Л.М. Рапопорт¹, П.В. Глыбочко¹

¹Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

²отделение лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1;

³отделение лучевой диагностики, Первая больница Цзилиньского университета; Китай, Чанчунь;

⁴отделение урологии, Первая больница Цзилиньского университета; Китай, Чанчунь

Контакты: He Mingze hemingze97@gmail.com

Введение. Проведение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии предстательной железы широко рекомендуется в клинической практике перед выполнением биопсии предстательной железы. Система отчетности данных магнитно-резонансной томографии предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) является стандартным инструментом для диагностики и принятия врачебных решений. Однако точный анализ данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии требует высокой экспертности, и трудоемкий, когнитивно насыщенный процесс часто снижает согласованность оценок между разными специалистами и у одного и того же специалиста.

Цель исследования – разработка системы компьютерной диагностики на базе глубокого обучения (DL-CAD) для минимизации влияния ручной сегментации на определение оценок PI-RADS.

Материалы и методы. С января 2020 г. по май 2024 г. ретроспективно отобраны 108 пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы с оценками PI-RADS 4–5 для разработки модели и тренировки. Для валидации модели были включены 28 доброкачественных случаев. Различные зоны предстательной железы были помечены в соответствии с руководствами PI-RADS v2.1 для облегчения выбора модели. Ручная сегментация областей предстательной железы и поражений выполнена на T2-взвешенных последовательностях, и была реализована архитектура 3D U-Net для модели глубокого обучения с использованием фреймворка MONAI. Диагностическая эффективность оценивалась с помощью статистического анализа на Python.

Результаты. Система DL-CAD показала среднюю точность 78 %, чувствительность 60 % и специфичность 84 % при обнаружении поражений. Коэффициент сходства Dice для сегментации предстательной железы составил 0,71, а площадь под ROC-кривой (AUROC) – 81,16 %.

Заключение. Система DL-CAD демонстрирует перспективы для пациентов с клинически значимым раком предстательной железы за счет повышения диагностической точности. Несмотря на высокую специфичность, необходимы дальнейшие улучшения в чувствительности и точности сегментации. Эти улучшения могут быть достигнуты за счет использования более крупных наборов данных и передовых техник глубокого обучения, таких как трансферное обучение или ансамблевое обучение, которые могут повысить чувствительность без ущерба для специфичности. Требуется дальнейшая многоцентровая валидация для ускорения интеграции данной системы в клиническую практику.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, искусственный интеллект, глубокое обучение, PI-RADS

Для цитирования: Mingze He, Еникеев М.Э., Рзаев Р.Т. и др. Разработка системы на базе глубокого обучения для помощи в принятии врачебных решений в определении оценок по системе PI-RADS: международное многоцентровое исследование. Онкоурология 2024;20(4):15–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-15-23>

Development of a deep learning-based system for aiding in the determination of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) scores: an international multicenter study

He Mingze¹, M.E. Enikeev¹, R.T. Rzaev², I.M. Chernenkiy¹, M.V. Feldsherov², Li He³, Hu Kebang⁴, E.V. Shpot¹, L.M. Rapoport¹, P.V. Glybochko¹

¹Institute for Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

²Department of Radiology, The Second University Hospital, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 6 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³Department of Radiology, The First Hospital of Jilin University; Changchun, China;

⁴Department of Urology, The First Hospital of Jilin University; Changchun, China

Contacts: He Mingze hemingze97@gmail.com

Background. Prostate multiparametric magnetic resonance imaging is widely recommended prior to biopsy in clinical practice, with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) as the standard tool for guiding diagnosis and treatment decisions. However, analyzing multiparametric magnetic resonance imaging data demands substantial expertise, and the process is often time-intensive and cognitively challenging, leading to variability between and within readers.

Aim. To create a deep learning-based computer-aided diagnosis (DL-CAD) system to minimize manual influence on PI-RADS score determination.

Materials and methods. Between January 2020 and May 2024, 108 patients with histopathologically confirmed prostate cancer with PI-RADS scores 4–5 were retrospectively selected for model development and training. Additionally, 28 benign cases were included for model validation. Different prostate zones were labeled following PI-RADS v2.1 guidelines to facilitate model selection. Manual segmentation of prostate regions and lesions was performed on T2-weighted (T2W) sequences, and a 3D U-Net architecture was implemented for the DL model using the MONAI framework. Diagnostic performance was assessed using Python-based statistical analysis.

Results. The DL-CAD system achieved average accuracy of 78 %, sensitivity of 60 %, and specificity of 84 % for lesion detection. The Dice similarity coefficient for prostate segmentation was 0.71, and the AUROC was 81.16 %.

Conclusion. The DL-CAD system demonstrates promise for patients with clinically significant prostate cancer by improving diagnostic accuracy. While it exhibits high specificity, further improvements of sensitivity and segmentation accuracy are necessary. These improvements could be achieved through the use of larger datasets and advanced deep learning techniques, such as transfer learning or ensemble learning, which could enhance sensitivity without compromising specificity. Further multicenter validation is required to accelerate the integration of this system into clinical practice.

Keywords: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, artificial intelligence, deep learning, PI-RADS

For citation: Mingze He, Enikeev M.E., Rzaev R.T. et al. Development of a deep learning-based system for aiding in the determination of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) scores: an international multicenter study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):15–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-15-23>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей среди мужского населения, при этом отмечается тенденция к увеличению заболеваемости [1]. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) широко признана как стандартный метод визуализации при подозрении на РПЖ [2]. Прогресс в области фьюжн-навигационной биопсии, объединяющей МРТ и трансректальное ультразвуковое исследование, показал потенциал в улучшении выявления и локализации поражений, что способствует повышению точности последующих стратегий лечения [3]. Система PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) служит стандартизован-

ным протоколом для интерпретации и составления отчетов по мпМРТ и значительно улучшила неинвазивную оценку РПЖ [4]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов, пациентам с оценкой PI-RADS 3 и выше рекомендуется систематическая биопсия с использованием системы оценок PI-RADS и данных мпМРТ [5]. Данное сочетание существенно способствовало решению проблем переоценки и перелечивания [6].

Несмотря на доказанную клиническую значимость мпМРТ в диагностике РПЖ, интерпретация данных мпМРТ требует высокого уровня квалификации; анализ остается сложным, трудоемким и потенциально может снижать чувствительность и специфичность [7, 8]. Кроме этого, вариабельность интерпретаций между разными

рентгенологами, а также у одного и того же рентгенолога указывает на необходимость улучшения категоризации поражений, что способствует несоответствиям в принятии решений о биопсии [9]. В связи с этим предполагается использование компьютерной системы диагностики, управляемой искусственным интеллектом (CAD), которая может способствовать стандартизации оценок PI-RADS на основе данных мпМРТ, ускоряя процесс интерпретации и повышая диагностические результаты [10, 11].

Данное исследование направлено на разработку системы CAD на базе глубокого обучения (DL), представляющей собой модель машинного обучения [12], для предоставления более точной и детализированной информации о характеристиках заболевания. С учетом критической важности выбора оптимального алгоритма DL и дефицита размеченных изображений, необходимых для надежного обучения DL-модели [13], а также существующего препятствия в междисциплинарном сотрудничестве разработка системы DL-CAD, отвечающей нашим целям, представляет собой сложную задачу.

Цель исследования – разработка системы DL-CAD для минимизации ручного влияния на определение оценок PI-RADS и предоставление первоначальных выводов и результатов, закладывающих основу для будущих исследований.

Материалы и методы

Дизайн исследования и популяция пациентов

Исследование проводилось в Институте урологии и репродуктивного здоровья Сеченовского Университета и отделении урологии Первой больницы Цилинского университета. Получено одобрение локального этического комитета (№ 02–23 от 26.01.2023), требование письменного информированного согласия не проводилось. Все процедуры соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации. Для обучения модели DL выборка пациентов была ретроспективной.

С января 2020 г. по май 2024 г. были отобраны пациенты с оценками по системе PI-RADS 4 и 5, у которых был гистологически подтвержденный диагноз РПЖ. Исходная когорта состояла из 241 пациента, из которых 133 были исключены по различным причинам: предыдущее лечение ($n = 27$), РПЖ с экстракапсулярным распространением или дистантными метастазами ($n = 42$), отсутствие гистологических результатов ($n = 18$), отсутствие измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) или последовательностей динамического контрастного усиления (ДКУ) ($n = 37$), плохое качество изображений мпМРТ ($n = 9$). Кроме этого, для оценки работы модели были включены 28 пациентов с PI-RADS 1–2, подтвержденными гистологическими исследованиями. В результате в исследование были включены 136 пациентов (рис. 1).

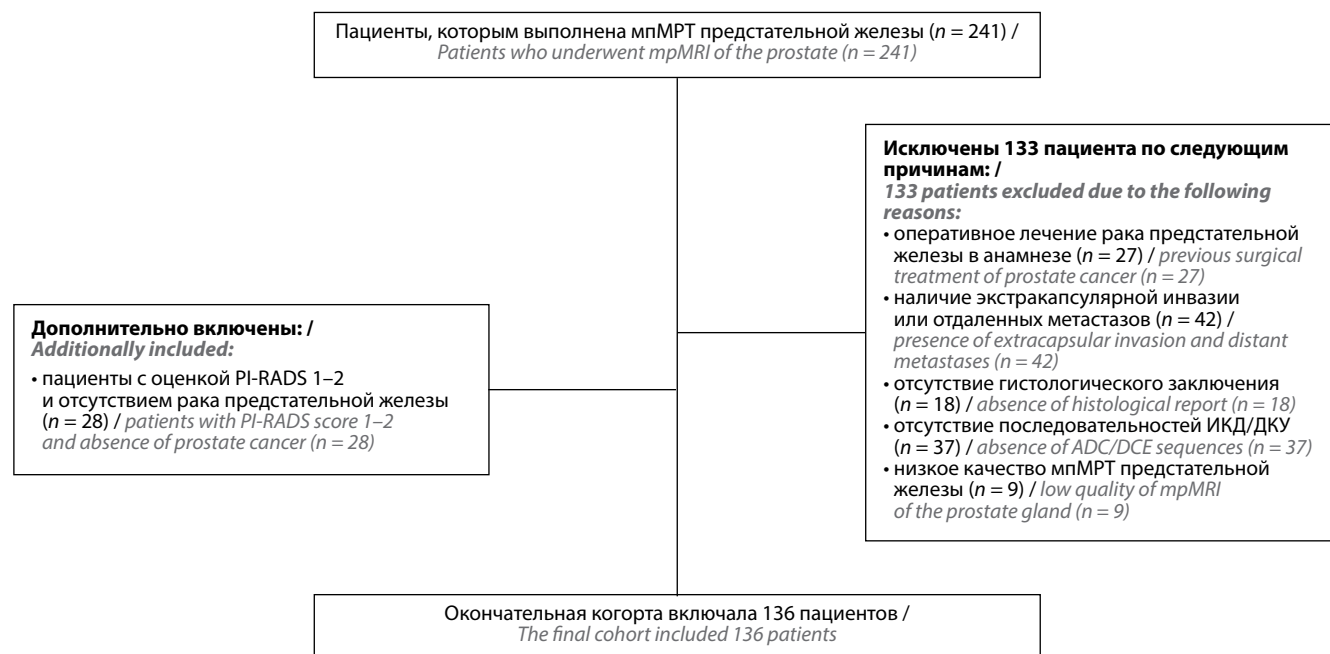


Рис. 1. Схема выбора пациентов. мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; ИКД – измеряемый коэффициент диффузии; ДКУ – динамическое контрастное усиление

Fig. 1. Patient selection scheme. mpMRI – multiparametric magnetic resonance imaging; ADC – apparent diffusion coefficient; DCE – dynamic contrast-enhanced imaging

Обработка изображений магнитно-резонансной томографии

После анонимизации изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ) были преобразованы в файлы DICOM и вручную сегментированы урологами и рентгенологами из 2 клинических центров. На предварительном этапе для оптимального выбора модели DL и облегчения нагрузки на алгоритм DL центральная доля была определена как передняя транзиторная зона (TZa), задняя транзиторная зона (TZp) и передняя фибромускулярная строма (AFS) в соответствии с руководствами PI-RADS v2.1. Кроме этого, передняя периферическая зона (PZa), заднелатеральная периферическая зона (PZpl) и заднемедиальная периферическая зона (PZpm) были категоризированы как периферическая доля. Ручная маркировка всей предстательной

железы, а также центральных и периферийных долей была выполнена с использованием T2-взвешенных последовательностей в программном обеспечении Amiga (версия 5.4.5), за которой последовала необходимая техническая обработка (рис. 2).

Протокол параметров магнитно-резонансной томографии

Сканирования мпМРТ предстательной железы проводились с использованием системы МРТ 3.0 T (SIGNA Architect, Чикаго, Иллинойс, США) с применением 30-канальной катушки AIR™. Последовательности МРТ были получены в соответствии с руководствами PI-RADS v2.1, как указано в табл. 1. Протокол визуализации включал T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и последовательности с ДКУ. Для ДВИ использовались значения b 50, 800 и 1400 с/мм², а также синтетические значения b 2000 и 2500 с/мм². Карты ИКД автоматически генерировались для качественного и количественного анализа данных ДВИ. Осевые изображения ДКУ получали до, во время и после быстрой инъекции хелата гадолиния (14 фаз по 16 с на фазу) с использованием инжектора Medrad Spectris Solaris EP (Bayer), за которым следовала промывка 20 мл солевого раствора со скоростью 2,5 мл/с. Все осевые изображения рассматривались в одной и той же анатомической локации для обеспечения согласованности.

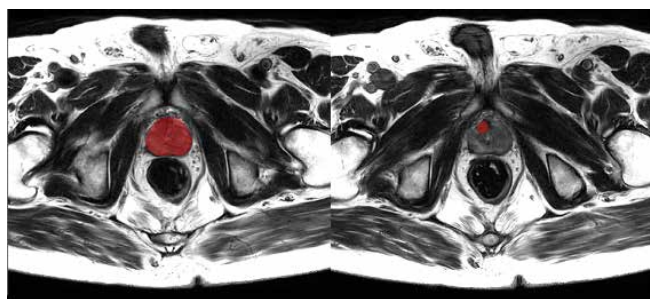


Рис. 2. Сегментация и маркировка предстательной железы и опухоли
 Fig. 2. Segmentation and labeling of the prostate gland and tumor

Таблица 1. Параметры различных последовательностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

Table 1. Parameters of multiparametric magnetic resonance imaging sequences

Параметр Parameter	T2-ВИ сагиттальный T2-WI sagittal	T2-ВИ аксиальный T2-WI axial	T2-ВИ коронарный T2-WI coronal	ДВИ DWI	ДКУ DCE	T1-ВИ T1-WI
Время повторения, мс Repetition time, ms	3889	3933	2992	6041	5,1	478
Время эхо, мс Echo time, ms	115,9	133,8	115,9	79,8	1–1,1	7,1
Толщина среза, мм Slice thickness, mm	2,5	2,5	2,5	2,5	2,6	4
Промежуток между срезами, мм Intersection gap, mm	0,3	0,3	0,3	0,3	–1,3	0
Угол наклона, градус Flip angle, °	142	120	142	90	12	111
Поле зрения, мм ² Field of view, mm ²	200	200	200	200	300	300
Матрица сбора данных Acquisition matrix	384 × 384	384 × 384	384 × 384	128 × 64	160 × 192	384 × 256
Время сбора данных, с Time of acquisition, s	3:38	3:02	2:48	4:56	3:04	3:35
Количество срезов Slice	26	28	20	28	76	48
Полоса пропускания Bandwidth	41,67	41,67	41,67	250	142,86	111,1

Примечание. T2-ВИ – T2-взвешенное изображение; ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение; ДКУ – динамическое контрастное усиление; T1-ВИ – T1-взвешенное изображение.

Note. T2-WI – T2-weighted image; DWI – diffusion-weighted imaging; DCE – dynamic contrast-enhanced imaging; T1-WI – T1-weighted image.

Обработка модели глубокого обучения

Нейронная сеть DL была обучена с использованием фреймворка MONAI, в котором реализована архитектура 3D U-Net с 4 блоками понижающей дискретизации (рис. 3). Набор данных для обучения включал изображения T2-ВИ, ИКД и ДВИ. Эти изображения обрабатывались в патчи размером $192 \times 192 \times 64$ вокселя с пространственным разрешением $0,5 \times 0,5 \times 3,0$ мм.

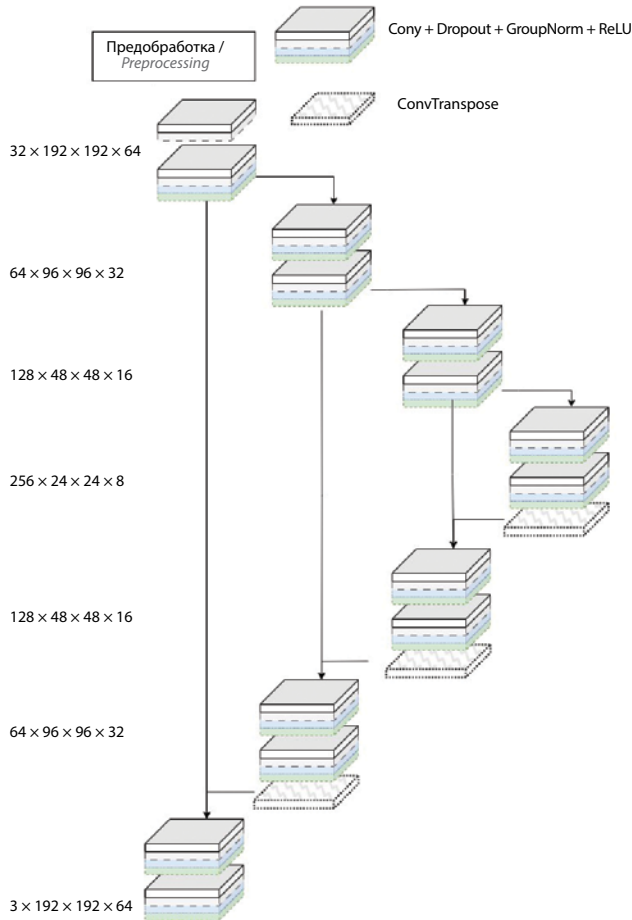


Рис. 3. Схематическое изображение нейронной сети 3D U-Net
Fig. 3. Diagram of the 3D U-Net neural network

Для проверки и обучения модели применялась кросс-валидация данных, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 108 случаев с оценками PI-RADS 4–5, дополнительно разделенных на 5 групп, включая 22 проверочных случая и 86 тренировочных случаев; 2-я группа состояла из 28 случаев с PI-RADS 1–2,

специально использованных для оценки эффективности модели в обнаружении поражений.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием Python версии 3.11 с применением функционала библиотек Pandas, NumPy и SciPy. Диагностическую эффективность оценивали путем расчета площади под кривой рабочих характеристик приемника (AUROC). Качество сегментации оценивали с применением коэффициента сходства Dice. Чувствительность, специфичность и точность рассчитывали с помощью библиотеки `ricai_eval`.

Результаты

Демография пациентов и клинические характеристики

В этом ретроспективном многоцентровом исследовании когорты пациентов состояла из 136 человек, включая 108 пациентов с РПЖ с оценками PI-RADS 4–5 и 28 мужчин без диагноза РПЖ с PI-RADS 1–2. Всем участникам выполняли либо систематическую биопсию, либо целевую биопсию с фьюжн-навигацией (МРТ-ультразвук). Средний возраст пациентов с оценками PI-RADS 4–5 составил 69,3 (54–84) года (стандартное отклонение 7,16 года), пациентов с оценками PI-RADS 1–2 – 37,9 (18–53) года (стандартное отклонение 10,53 года). Средний уровень простатического специфического антигена в группе PI-RADS 4–5 составлял 39 (1,34–698,53) нг/мл (стандартное отклонение 89,97 нг/мл), в группе PI-RADS 1–2 – 1,29 (0–6,2) нг/мл (стандартное отклонение 1,88 нг/мл). Дополнительная информация о демографических и клинических характеристиках пациентов описана в табл. 2.

Диагностическая эффективность

Система DL-CAD показала среднюю точность $0,78 \pm 0,10$, чувствительность $0,60 \pm 0,09$ и специфичность $0,84 \pm 0,08$ при обнаружении поражений предстательной железы. При сегментации предстательной железы система достигла среднего коэффициента сходства Dice 0,71 в рамках 5-кратной перекрестной проверки. Кроме того, средняя площадь под кривой рабочих характеристик приемника (AUROC) составила 81,16 %, что указывает на хороший баланс между чувствительностью и специфичностью. Подробные диагностические показатели системы DL-CAD представлены на рис. 4.

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 2. Patient demographics and clinical characteristics

Характеристика Characteristic	PI-RADS 4–5	PI-RADS 1–2
Число пациентов Number of patients	108	28
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	69,3 (54–84)	37,9 (18–53)
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Prostate-specific antigen, mean (range), ng/mL	39,00 (1,34–698,53)	1,29 (0–14)
Сумма баллов по шкале Глисона, n: Gleason score, n:		
6	21	
7a	26	
7b	24	–
8	17	
9	14	
10	6	

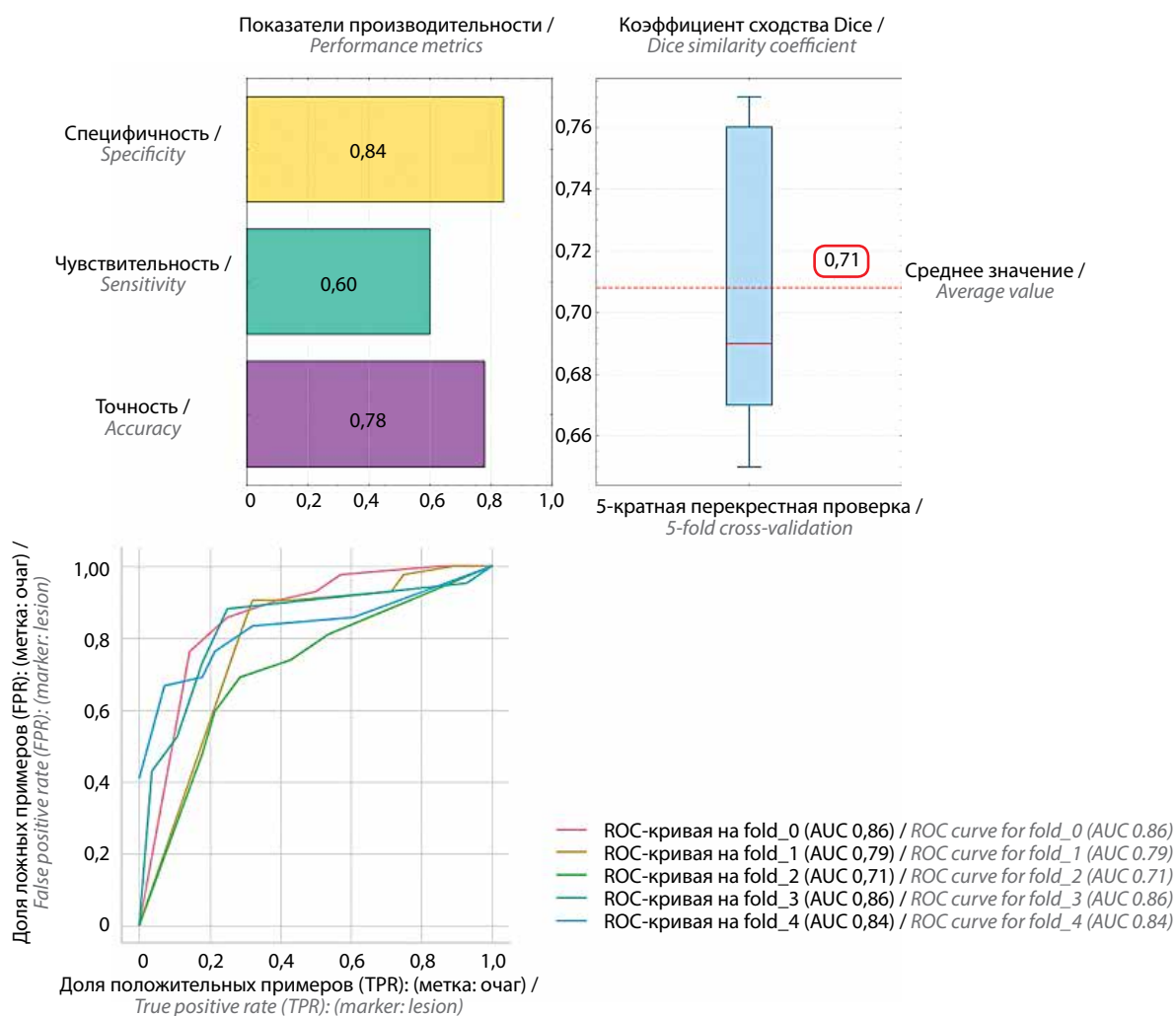


Рис. 4. Диагностические показатели разработанной системы DL-CAD. AUC – площадь под ROC-кривой
 Fig. 4. Diagnostic performance of the developed DL-CAD system. AUC – area under the ROC curve

Обсуждение

По нашим данным, настоящее исследование является одним из первых в России, посвященных системе DL-CAD для обнаружения РПЖ с использованием PI-RADS v2.1. Основная цель этого исследования заключалась в помощи клиницистам в оценке клинико-радиологических аспектов РПЖ, что, в свою очередь, поддерживает последующие диагностические и лечебные решения. Ручная интерпретация данных мпМРТ представляет значительные трудности, особенно из-за изменчивости оценок PI-RADS между разными рентгенологами и у одного и того же рентгенолога, что является хорошо задокументированной проблемой при диагностике РПЖ [14]. Такая изменчивость мешает последовательному применению мпМРТ в клинических условиях, снижает диагностическую точность и увеличивает риск как пере-, так и недодиагностики [15]. Эта неправильная диагностика не только влияет на исходы для пациентов, но и может приводить к увеличению смертности, связанной с задержкой или неправильным лечением. Следовательно, разработка системы DL-CAD для помощи в оценке по системе PI-RADS критически важна, так как она предлагает возможность повышения диагностической точности, упрощения интерпретации и снижения влияния субъективных человеческих факторов.

Наши результаты показывают, что система DL-CAD достигла средней диагностической точности 78 % со специфичностью 84 %, чувствительностью 60 % при обнаружении поражений и коэффициентом сходства Dice 0,71 при сегментации предстательной железы. Эти результаты подчеркивают потенциал технологии DL для улучшения диагностической согласованности и снижения изменчивости оценок между разными рентгенологами при интерпретации данных мпМРТ, что является давней проблемой при диагностике РПЖ.

X. Min и соавт. использовали алгоритмы MRMR и LASSO для разделения клинически значимого и не клинически значимого РПЖ, сообщив о площади под кривой (AUC) 82,3 % с чувствительностью и специфичностью 84,1 и 72,7 % соответственно [16]. В исследовании Y. Liu и соавт. применяли текстурный подход DL в сочетании со сверточной нейронной сетью (CNN), включая последовательности T2-ВИ и ИКД, для оценки способностей обнаружения рака. С большим объемом выборки ($n = 402$) этот подход достиг AUC 85 % и специфичности 70 %. Это исследование указывает на предпочтение специфичности, эффективно снижающей ложноположительные результаты [17].

В 2020 г. N. Aldoj и соавт. модифицировали структуру своей нейронной сети, применяя 3D CNN для разделения клинически значимого и не клинически значимого РПЖ с использованием нескольких последовательностей МРТ, включая изображения ИКД, ДВИ и ДКУ. Несмотря на меньший объем выборки ($n = 175$),

их модель достигла AUC 89,7 %, чувствительности 81,9 % и специфичности 86,1 %, что отражает надежную производительность, при которой как чувствительность, так и специфичность превышают показатели, наблюдаемые в нашем исследовании [18]. Тем не менее коэффициент сходства Dice для сегментации предстательной железы в нашей модели DL (0,71) указывает на высокую точность сегментации, что является ключевым фактором для точной локализации поражений предстательной железы.

По сравнению с текущими предложенными моделями DL специфичность 84 %, наблюдаемая в нашем исследовании, особенно значима, указывая на сниженный уровень ложноположительных результатов, что важно для минимизации ненужных биопсий и вмешательств. Используя оценки PI-RADS v2.1 и передовые методы DL, наша модель демонстрирует потенциал для повышения диагностической точности и снижения вариабельности в интерпретациях данных мпМРТ. Применение архитектуры 3D U-Net показало свою эффективность для точной сегментации предстательной железы. Достигнутая AUROC 81,16 % дополнительно свидетельствует о том, что система DL-CAD обладает потенциалом для поддержки принятия клинических решений, сочетая высокую диагностическую производительность с сокращением риска ненужных процедур.

Несмотря на перспективные результаты, данное исследование сталкивается с несколькими ограничениями, которые заслуживают внимания. Во-первых, относительно малый размер выборки для обучения и валидации модели может ограничить обобщаемость результатов. Несмотря на то что коэффициент сходства Dice 0,71 указывает на надежную точность сегментации, существует потенциал для дальнейшего совершенствования. Изначально мы обогатили обучение нашей модели 1500 случаями из набора данных PICA1 [19], ожидая улучшения производительности модели за счет воздействия на более крупный и разнообразный набор данных, особенно с точки зрения чувствительности. Однако этот подход привел к субоптимальным результатам по сравнению с моделью, обученной без предварительного обучения. Это может быть частично объяснено возможными несоответствиями в протоколах визуализации в разных центрах, приводящими к расхождению распределений пикселей МРТ, что может мешать процессу обучения модели DL. Стандартизация протоколов визуализации или их лучшее согласование между центрами потенциально может решить эту проблему.

Еще одним заметным ограничением является относительно низкая чувствительность (60 %), подчеркивающая критическую область для улучшения. Увеличение чувствительности имеет решающее значение для точного определения истинно положительных случаев, особенно при обнаружении клинически значимого

РПЖ. Повышение чувствительности при сохранении специфичности будет ключевым направлением для будущего усовершенствования модели. Передовые методы обучения, такие как трансферное обучение или многоцелевое обучение, изученные в исследованиях R. Сао и соавт. [20] и D. Ноаг и соавт. [21], могут быть ценными для достижения этих улучшений. Дальнейшее расширение модели для включения дополнительных последовательностей МРТ, таких как T1-взвешенная визуализация или интеграция клинических параметров, также может улучшить ее диагностические возможности для обнаружения поражений. Эти стратегии предоставляют потенциальные пути для разработки более надежной модели с улучшенной диагностической производительностью в различных клинических условиях, поддерживая ее полезность для более эффективного определения клинически значимого РПЖ.

Заключение

Разработанная система DL-CAD показывает значительный потенциал в поддержке определения оце-

нок PI-RADS, что способствует улучшению клинического принятия решений у пациентов с клинически значимым РПЖ и снижает меж- и внутриэкспертную вариабельность. Высокая специфичность системы 84 % и умеренная чувствительность 60 % выделяют ее способность минимизировать ложноположительные результаты и уменьшать количество ненужных биопсий, что является ключевым для улучшения результатов лечения пациентов. Тем не менее необходимо повышение чувствительности для более точного выявления поражений, что остается критической задачей для дальнейшей разработки. Достижение этой цели возможно за счет использования более крупных и разнообразных наборов данных, интеграции дополнительных последовательностей МРТ, включения клинических параметров и применения передовых методов адаптации нейронных сетей DL. Кроме этого, проведение многоцентровых исследований и сбор дополнительных изображений станут ключевыми для оптимизации диагностической эффективности модели и ускорения ее внедрения в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Bagheri H., Mahdavi S.R., Geramifar P. et al. An update on the role of mpMRI and (68)Ga-PSMA PET imaging in primary and recurrent prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(3):102076. DOI: 10.1016/j.clgc.2024.102076
3. Kaneko M., Sugano D., Lebastchi A.H. et al. Techniques and outcomes of MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *Curr Urol Rep* 2021;22(4):27. DOI: 10.1007/s11934-021-01037-x
4. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L. et al. PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052
5. Ahdoot M., Lebastchi A.H., Long L. et al. Using Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scores to select an optimal prostate biopsy method: a secondary analysis of the Trio study. *Eur Urol Oncol* 2022;5(2):176–86. DOI: 10.1016/j.euo.2021.03.004
6. Padhani A.R., Barentsz J., Villeirs G. et al. PI-RADS Steering Committee: the PI-RADS multiparametric MRI and MRI-directed biopsy pathway. *Radiology* 2019;292(2):464–74. DOI: 10.1148/radiol.2019182946
7. Wen J., Liu W., Shen X., Hu W. PI-RADS v2.1 and PSA for the prediction of clinically significant prostate cancer among patients with PSA levels of 4–10 ng/ml. *Sci Rep* 2024;14(1):6570. DOI: 10.1038/s41598-024-57337-y
8. He M., Cao Y., Chi C. et al. Research progress on deep learning in magnetic resonance imaging-based diagnosis and treatment of prostate cancer: a review on the current status and perspectives. *Front Oncol* 2023;13:1189370. DOI: 10.3389/fonc.2023.1189370
9. Smani S., Jalfon M., Sundaresan V. et al. Inter-reader reliability and diagnostic accuracy of PI-RADS scoring between academic and community care networks: how wide is the gap? *Urol Oncol* 2024;S1078-1439(24)00681-1. DOI: 10.1016/j.urolonc.2024.10.002
10. Savadjiev P., Chong J., Dohan A. et al. Demystification of AI-driven medical image interpretation: past, present and future. *Eur Radiol* 2019;29(3):1616–24. DOI: 10.1007/s00330-018-5674-x
11. Rouvière O., Jaouen T., Baseilhac P. et al. Artificial intelligence algorithms aimed at characterizing or detecting prostate cancer on MRI: How accurate are they when tested on independent cohorts? A systematic review. *Diagn Interv Imaging* 2023;104(5):221–34. DOI: 10.1016/j.diii.2022.11.005
12. Taye M.M. Understanding of machine learning with deep learning: architectures, workflow, applications and future directions. *Computers* 2023;12(5):91.
13. Alzubaidi L., Bai J., Al-Sabaawi A. et al. A survey on deep learning tools dealing with data scarcity: definitions, challenges, solutions, tips, and applications. *J Big Data* 2023;10(1):46. DOI: 10.1186/s40537-023-00727-2
14. Singh D., Kumar V., Das C.J. et al. Machine learning-based analysis of a semi-automated PI-RADS v2.1 scoring for prostate cancer. *Front Oncol* 2022;12:961985. DOI: 10.3389/fonc.2022.961985
15. Annamalai A., Fustok J.N., Beltran-Perez J. et al. Interobserver agreement and accuracy in interpreting mpMRI of the prostate: a systematic review. *Curr Urol Rep* 2022;23(1):1–10. DOI: 10.1007/s11934-022-01084-y
16. Min X., Li M., Dong D. et al. Multi-parametric MRI-based radiomics signature for discriminating between clinically significant and insignificant prostate cancer: cross-validation of a machine learning method. *Eur J Radiol* 2019;115:16–21. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.03.010
17. Liu Y., Zheng H., Liang Z. et al. Textured-based deep learning in prostate cancer classification with 3T multiparametric MRI: comparison with PI-RADS-based classification. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(10):1785. DOI: 10.3390/diagnostics11101785
18. Aldoj N., Lukas S., Dewey M., Penzkofer T. Semi-automatic classification of prostate cancer on multi-parametric MR imaging

- using a multi-channel 3D convolutional neural network. Eur Radiol 2020;30(2):1243–53. DOI: 10.1007/s00330-019-06417-z
19. Saha A., Bosma J.S., Twilt J.J. et al. Artificial intelligence and radiologists in prostate cancer detection on MRI (PI-CAI): an international, paired, non-inferiority, confirmatory study. Lancet Oncol 2024;25(7):879–87. DOI: 10.1016/s1470-2045(24)00220-1
20. Cao R., Mohammadian Bajgiran A., Afshari Mirak S. et al. Joint prostate cancer detection and Gleason score prediction in mp-MRI via FocalNet. IEEE Trans Med Imaging 2019;38(11):2496–506. DOI: 10.1109/tmi.2019.2901928
21. Hoar D., Lee P.Q., Guida A. et al. Combined transfer learning and test-time augmentation improves convolutional neural network-based semantic segmentation of prostate cancer from multi-parametric MR images. Comput Methods Programs Biomed 2021;210:106375. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106375

Вклад авторов

He Mingze: сбор материала, анализ данных, написание текста статьи;
М.Э. Еникеев, Е.В. Шпот: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
Р.Т. Рзаев: анализ данных, получение данных для анализа, редактирование текста статьи;
И.М. Черненкокий, Li He: анализ данных;
М.В. Фельдшеров, Л.М. Рапопорт, П.В. Глыбочко: разработка дизайна исследования;
Hu Kebang: получение данных для анализа, анализ данных.

Authors' contributions

He Mingze: data acquisition, data analysis, article writing;
M.E. Enikeev, E.V. Shpot: study design, article editing;
R.T. Rzaev: data analysis, obtaining data for analysis, article editing;
I.M. Chernenkiy, Li He: data analysis;
M.V. Feldsherov, L.M. Rapoport, P.V. Glybochko: study design;
Hu Kebang: data acquisition, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

He Mingze: <https://orcid.org/0000-0003-0601-4713>
М.Э. Еникеев / M.E. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0002-3007-1315>
Р.Т. Рзаев / R.T. Rzaev: <https://orcid.org/0000-0002-6005-6247>
И.М. Черненкокий / I.M. Chernenkiy: <https://orcid.org/0000-0001-5968-9883>
М.В. Фельдшеров / M.V. Feldsherov: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7498>
Hu Kebang: <https://orcid.org/0000-0003-2860-276X>
Е.В. Шпот / E.V. Shpot: <https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
П.В. Глыбочко / P.V. Glybochko: <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>

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

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (№ 02-23 от 26.01.2023).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (No. 02-23 from 26.01.2023).

Заявление о доступности данных. Данные, представленные в этом исследовании, доступны по запросу у соответствующего автора.
Data availability statement. Data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Статья поступила: 30.10.2024. Принята к публикации: 23.01.2025. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.
Article submitted: 30.10.2024. Accepted for publication: 23.01.2025. Published online: 00.00.0000.

Влияние шкалы PI-RADS на неблагоприятные хирургические исходы у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

А.М. Попов, Е.В. Аниканова, О.В. Крючкова, А.А. Соколов, Э.Ф. Абдрахимов, Е.В. Заря

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

Контакты: Екатерина Владимировна Аниканова anikanova1801@gmail.com

Введение. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография с применением системы отчетов о визуализации предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) широко применяется для диагностики клинически значимого рака предстательной железы. При этом диагностическая точность системы PI-RADS варьирует от 30 % для оценки PI-RADS 3 до 80 % для оценки PI-RADS 5. Значимость системы PI-RADS у пациентов с установленным диагнозом рака предстательной железы остается малоизученной.

Цель исследования – оценить влияние шкалы PI-RADS на неблагоприятные хирургические исходы, такие как повышение стадии опухолевого процесса и градации по шкале Глисона, наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и положительного хирургического края, а также на онкологические результаты у больных раком предстательной железы группы ISUP 1 по классификации ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Сорока больным раком предстательной железы группы ISUP 1 проведена радикальная простатэктомия (роботическая или лапароскопическая). Всем пациентам на этапе диагностики выполнена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза с оценкой по шкале PI-RADS v2 (v2.1). Балл PI-RADS 3 был определен у 14 (35 %), PI-RADS 4 – у 10 (25 %) и PI-RADS 5 – у 16 (40 %) больных. Средний возраст составил $62,7 \pm 6,6$ года. Стадия cT2a была установлена у 19 (47,5 %), cT2b – у 5 (12,5 %), cT2c – у 11 (27,5 %), cT3a – у 5 (12,5 %) больных. Тазовая лимфаденэктомия выполнена 23 (57,5 %) больным. Медиана периода наблюдения составила 12,6 мес.

Результаты. Повышение стадии опухолевого процесса до pT3a в группе PI-RADS 3 выявлено у 2 (15,2 %), в группе PI-RADS 5 – у 5 (31,3 %) пациентов; до pT3b в группе PI-RADS 4 – у 1 (10 %), в группе PI-RADS 5 – у 1 (6,25 %) пациента. Повышение prognostической группы ISUP ≥ 2 выявлено у 22 (55 %) больных: в группе PI-RADS 3 – у 8 (57,1 %), в группе PI-RADS 4 – у 3 (30 %), в группе PI-RADS 5 – у 11 (68,8 %) пациентов. Метастазы в лимфатических узлах диагностированы у 1 (4,3 %) больного группы PI-RADS 5. Клинически значимый положительный хирургический край (>3 мм) диагностирован у 2 (12,4 %) пациентов группы PI-RADS 5. Рецидив по уровню простатического специфического антигена (ПСА) развился у 1 (2,5 %) больного группы PI-RADS 3, а 1-годичная ПСА-безрецидивная выживаемость составила 97,5 %.

Заключение. С увеличением категории по шкале PI-RADS с 3 до 5 повышается частота увеличения стадии и степени дифференцировки у больных раком предстательной железы с ISUP 1. Категория 3–5 по шкале PI-RADS может иметь большое значение в отборе пациентов для проведения нервосберегающих операций и планирования лимфаденэктомии, а также играть важную роль в прогнозировании биохимического рецидива и метастазирования в лимфатические узлы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, система PI-RADS v2.1, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Попов А.М., Аниканова Е.В., Крючкова О.В. и др. Влияние шкалы PI-RADS на неблагоприятные хирургические исходы у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2024;20(4):24–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-24-32>

Effect of the PI-RADS score on adverse surgical outcomes in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

A.M. Popov, E.V. Anikanova, O.V. Kryuchkova, A.A. Sokolov, E.F. Abdryakhimov, E.V. Zarya

Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Anikanova anikanova1801@gmail.com

Background. Multiparametric magnetic resonance imaging and Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) are widely used to diagnose clinically significant prostate cancer. Meanwhile, PI-RADS diagnostic accuracy varies between 30 % for PI-RADS score 3 to 80 % for PI-RADS score 5. The value of PI-RADS scores in patients already diagnosed with prostate cancer remains unclear.

Aim. To evaluate the impact of PI-RADS score on adverse surgical outcomes: prostate cancer upstaging, increased Gleason score, lymph node metastases, positive surgical margin, and oncological outcomes in patients of the ISUP grade 1 group per the International Society of Urological Pathology (ISUP) scale who underwent radical prostatectomy.

Materials and methods. Forty patients with ISUP grade 1 prostate cancer underwent radical prostatectomy (robotic or laparoscopic). All patients underwent diagnostic multiparametric magnetic resonance imaging with PI-RADS score v2 (v2.1) prior to radical prostatectomy. PI-RADS 3 was determined in 14 (35 %), PI-RADS 4 – in 10 (25 %) and PI-RADS 5 – in 16 (40 %) patients, respectively. The age of patients was 62.7 ± 6.6 years. Stage cT2a was diagnosed in 19 (47.5 %), cT2b – in 5 (12.5 %), cT2c – in 11 (27.5 %), cT3a – in 5 (12.5 %) patients, respectively. Pelvic lymph node dissection was performed in 23 (57.5 %) cases. The median follow-up was 12.6 months.

Results. Upstaging events to pT3a occurred in 2 (15.2 %) patients with PI-RADS 3 lesions, in 5 (31.3 %) patients with PI-RADS 5 lesions; upstaging events to pT3b occurred in 1 (10 %) patient with PI-RADS 4 lesions, and in 1 (6.25 %) patient with PI-RADS 5 lesions. Increased Gleason score (GS) was observed in 22 (55 %) patients: GS increase ≥ 2 was diagnosed in 8 (57.1 %) patients with PI-RADS 3 lesions, in 3 (30 %) patients with PI-RADS 4 lesions, in 11 (68.7 %) patients with PI-RADS 5 lesions, respectively. Lymph node metastases were observed only in 1 (4.3 %) patient with PI-RADS 5 lesions. Positive surgical margin (>3 mm) was observed in 2 (12.4 %) patients with PI-RADS 5 lesions. Biochemical recurrence occurred in 1 (2.5 %) patient with PI-RADS 3 lesions. One-year biochemical recurrence-free survival was 97.5 %.

Conclusion. Increased PI-RADS score from 3 to 5 is accompanied by increased frequency of prostate cancer upstaging and Gleason score increase in patients with ISUP grade 1 prostate cancer. PI-RADS scores 3–5 can be important in selecting patients for nerve-sparing prostatectomy, pelvic lymph node dissection, and play a part in prediction of biochemical recurrence and lymph node metastasis.

Keywords: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, PI-RADS score version v2.1, radical prostatectomy

For citation: Popov A.M., Anikanova E.V., Kryuchkova O.V. et al. Effect of the PI-RADS score on adverse surgical outcomes in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):24–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-24-32>

Введение

Благодаря разработке руководства по системе отчетов о визуализации предстательной железы (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) и его пересмотренным в 2015 и 2019 гг. версиям мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) стала рутинным методом диагностики клинически значимого рака предстательной железы (РПЖ) [1–3]. При этом частота выявления клинически значимого РПЖ для оценки PI-RADS 3 составляет 3–27 %, для PI-RADS 4 – 23–65 %, для PI-RADS 5 – 40–80 % [4].

Однако, несмотря на положительные результаты применения системы PI-RADS для диагностики РПЖ, ее значение у пациентов с верифицированным РПЖ остается малоизученным. Рядом авторов ранее пред-

принимались попытки оценить гистопатологические исходы у больных РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) в зависимости от категории PI-RADS [5, 6]. Так, в имеющихся работах показана взаимосвязь неблагоприятных клинических исходов, таких как повышение стадии опухолевого процесса и градации по шкале Глисона, у пациентов с оценками PI-RADS ≥ 4 по данным мпМРТ. При этом для изменений, определяемых как балл PI-RADS 3, сообщаются противоречивые результаты [7].

Эти данные указывают на потенциальную ценность и объясняют научный интерес к изучению мпМРТ в прогнозировании результатов РПЭ и разработке критериев отбора пациентов для проведения им нервосберегающих техник и/или лимфаденэктомии.

Цель исследования — оценка влияния шкалы PI-RADS на неблагоприятные хирургические исходы, такие как повышение стадии опухолевого процесса и градации по шкале Глисона, наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и положительного хирургического края, а также на онкологические результаты у больных РПЖ группы ISUP 1 по классификации ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) после РПЭ.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных РПЖ, которым в период с 2021 по 2023 г. в онкоурологическом отделении Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации была выполнена РПЭ (роботическая или лапароскопическая). Обязательными критериями включения являлись наличие у пациентов морфологически подтвержденного РПЖ группы ISUP 1, а также наличие данных мпМРТ органов малого таза, выполненной до биопсии предстательной железы.

Морфологическая верификация опухолевого процесса проводилась путем выполнения стандартной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы, включавшей забор не менее 12 биопсийных столбиков ткани, а в ряде случаев путем комбинированной биопсии, состоящей из fusion- и систематической биопсии. В нашем учреждении биопсия выполнена 22 больным, а 18 пациентам диагноз верифицирован в других лечебных учреждениях.

Всем пациентам была выполнена мпМРТ предстательной железы на томографах Siemens Magnetom Aera (1,5 Тл) и GE Signa Pioneer (3 Тл). Протокол мпМРТ включал выполнение в следующей последовательности T1- и T2-взвешенных изображений, диффузно-взвешенных изображений с построением карт измеряемого коэффициента диффузии, динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением на основе T1-взвешенных изображений. В целях стандартизации полученных данных все серии мпМРТ включенных в исследование пациентов были ретроспективно пересмотрены и оценены по шкале PI-PADS v2 (v2.1) одним врачом лучевой диагностики [3].

Все гистологические исследования макропрепаратов, полученных как после трансректальной биопсии, так и после РПЭ, проводили в патологоанатомическом отделении Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. Дифференцировку опухоли определяли согласно общепринятой классификации ISUP (пересмотр 2014 г.). Положительный хирургический край расценивали как наличие опухолевой ткани в окрашенном крае резекции.

После выполненного хирургического лечения за всеми пациентами осуществляли динамическое наблюдение с обязательным определением уровня простатического специфического антигена (ПСА) в установленные сроки. Биохимический рецидив заболевания определяли как повышение уровня ПСА $>0,2$ нг/мл как минимум в 2 последовательных измерениях.

Первичными изучаемыми точками исследования были неблагоприятные хирургические исходы, такие как повышение стадии опухолевого процесса (стадия \geq pT3a), увеличение градации опухоли (ISUP \geq 2), метастазы в регионарных лимфатических узлах (pN+) и положительный хирургический край (R1) после проведенной РПЭ. Вторичной исследуемой точкой была оценка ПСА-специфической выживаемости.

Статистический анализ проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.26. Количественные переменные оценивали описательными статистиками, для представления качественных характеристик применяли частотный анализ. В зависимости от типа распределения результаты представляли в виде среднего значения и его среднеквадратического отклонения или с помощью медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для оценки межгрупповых различий использовали односторонний дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ таблиц сопряженности применяли для определения связи номинальных величин с начальными переменными. В данных таблицах статистическую значимость корреляции оценивали с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера, а для определения общей тенденции применяли критерий Мантеля—Хензеля. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки безрецидивной выживаемости применяли кривые Каплана—Майера.

Результаты

Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Всем пациентам была выполнена РПЭ, из них 20 (50 %) — лапароскопическая, 20 (50 %) — робот-ассистированная. Тазовая лимфаденэктомия проведена 23 (57,5 %) больным группы промежуточного и высокого риска, а среднее число удаленных лимфатических узлов составило $34,3 \pm 15,3$.

Послеоперационная стадия опухолевого процесса pT2 была определена у 26 (74,3 %) пациентов. Повышение стадии опухолевого процесса было установлено у 9 (25,7 %) пациентов: за счет pT3a — у 7 (20 %), за счет pT3b — у 2 (5,7 %). Пациенты, имевшие стадию cT3a ($n = 5$), сохраняли стадию pT3 в послеоперационном периоде.

По результатам морфологического исследования у 18 (45 %) пациентов была определена прогностическая группа ISUP 1, у 15 (37,5 %) — ISUP 2, у 6 (15 %) —

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов (n = 40)

Table 1. Clinical characteristics of the patients (n = 40)

Показатель Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	62,7 ± 6,6
Среднее значение уровня общего простатического специфического антигена, нг/мл Mean prostate-specific antigen level, ng/mL	8,2 ± 5,1
Среднее значение объема предстательной железы, см ³ Mean prostate volume, cm ³	43,6 ± 14,8
Клиническая стадия опухолевого процесса по классификации TNM, n (%): Clinical stage per the TNM classification, n (%):	
T2a	19 (47,5)
T2b	5 (12,5)
T2c	11 (27,5)
T3a	5 (12,5)
Градация ISUP 1 после биопсии, n (%) ISUP grade 1 after biopsy, n (%)	40 (100)
Общая оценка PI-RADS, n (%): PI-RADS score, n (%):	
PI-RADS 3	14 (35)
PI-RADS 4	10 (25)
PI-RADS 5	16 (40)
Риск по D'Amico, n (%): Risk per D'Amico, n (%):	
низкий low	17 (42,5)
промежуточный intermediate	7 (17,5)
высокий high	16 (40,0)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ISUP – Международное общество урологических патологов.
 Note. Here and in table 2: ISUP – International Society of Urological Pathology.

ISUP 3 и у 1 (2,5 %) – ISUP 4. Таким образом, повышение градации по шкале Глисона произошло у 22 (55 %) пациентов.

У 5 (12,5 %) пациентов диагностирован положительный хирургический край. Средняя протяженность положительного края составила 3,1 ± 1,7 мм. У 1 (2,5 %) пациента положительный хирургический край локализовался в основании правой доли, у 2 (5 %) – в апикальной части справа, у 2 (5 %) – в апикальной части слева.

У 1 (4,3 %) из 23 пациентов, которым выполняли лимфаденэктомию, были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах.

Резидуальное значение ПСА через месяц составляло 0 нг/мл у 39 (97,5 %) пациентов. У 1 (2,5 %) пациента резидуальное значение ПСА было 0,13 нг/мл. Этому пациенту назначена адъювантная гормональная терапия, и он был исключен из анализа безрецидивной выживаемости.

Результаты межгруппового анализа неблагоприятных хирургических исходов в зависимости от оценки PI-RADS представлены в табл. 2.

Согласно результатам, приведенным в табл. 2, в группе PI-RADS 3 увеличение стадии опухолевого процесса произошло у 2 (15,2 %) пациентов за счет pT3a. В группе PI-RADS 4 увеличение стадии опухолевого процесса выявлено у 1 (10 %) пациента за счет pT3b. В группе PI-RADS 5 увеличение стадии опухолевого процесса произошло у 5 (31,3 %) больных за счет pT3a и у 1 (6,3 %) больного за счет стадии pT3b. Различия между группами имели статистическую значимость (p < 0,01).

Среди больных группы PI-RADS 3 увеличение градации по шкале Глисона произошло у 8 (57,1 %) из 14 пациентов до ISUP 2 и ISUP 3. В группе PI-RADS 4 увеличение градации по шкале Глисона до ISUP 2 выявлено у 3 (30 %) из 10 пациентов. В группе PI-RADS 5 увеличение градации по шкале Глисона выявлено

Таблица 2. Хирургические исходы в зависимости от балла PI-RADS

Table 2. Surgical outcomes depending on the PI-RADS score

Характеристика Characteristic	PI-RADS 3 (n = 14)	PI-RADS 4 (n = 10)	PI-RADS 5 (n = 16)	p
Патоморфологическая стадия опухолевого процесса по классификации TNM, n (%): Pathomorphological tumor stage per the TNM classification, n (%):				
pT2	12 (84,8)	9 (90)	10 (62,4)	0,01
pT3a	2 (15,2)	—	5 (31,3)	
pT3b	—	1 (10)	1 (6,3)	
Градация по классификации ISUP после операции, n (%): ISUP grade after surgery, n (%):				
ISUP 1	6 (42,8)	7 (70)	5 (31,3)	0,001
ISUP 2	6 (42,8)	3 (30)	6 (37,5)	
ISUP 3	2 (14,4)	0	4 (25)	
ISUP 4	0	0	1 (6,2)	
ISUP 5	0	0	0	
Положительный хирургический край, n (%) Positive surgical margin, n (%)	1 (7,3)	2 (20)	2 (12,5)	0,02
pN+, n (%)	—	—	1 (4,3)*	0,005

*Для этого значения процент указан в пересчете от общего числа больных с выполненной лимфаденэктомией.

*For this value, the percentage is given based on the total number of patients who underwent lymphadenectomy.

у 11 (68,8 %) из 16 пациентов до ISUP 2 и ISUP 3, а у 1 (6,2 %) – до ISUP 4. Различия между группами имели статистическую значимость ($p < 0,001$).

Тазовая лимфаденэктомия была выполнена 23 пациентам: в группе PI-RADS 3 – 4 (28,5 %), в группе PI-RADS 4 – 6 (60 %), в группе больных PI-RADS 5 –

13 (81,5 %) больным. При этом метастазы в лимфатических узлах диагностированы только у 1 (4,3 %) пациента группы больных PI-RADS 5.

При построении таблиц сопряженности выявлено, что только балл PI-RADS 5 статически значимо определял увеличение стадии опухолевого процесса у пациентов, подвергнутых РПЭ ($p < 0,05$), в то время как для PI-RADS 3 и 4 такой значимости не получено ($p = 0,547$). Баллы PI-RADS 3 и 5 статически значимо определяли увеличение градации по классификации ISUP. Для балла PI-RADS 4 статической значимости не установлено ($p = 0,198$). При этом балл PI-RADS 4 статически значимо определял положительный хирургический край ($p < 0,05$), в то время как для PI-RADS 3 и 5 статической значимости не установлено ($p = 0,152$). При построении таблиц сопряженности для такого критерия, как метастатическое поражение лимфатических узлов, статической значимости не получено ни для одного из баллов PI-RADS ($p = 0,254$).

Медиана периода наблюдения составила 12,6 мес. ПСА-рецидив развился у 1 (2,5 %) пациента группы PI-RADS 3. Одногодичная ПСА-безрецидивная выживаемость составила 97,5 % (рис. 1).

Обсуждение

В последние годы мПМРТ активно применяют в клинической практике для диагностики РПЖ. Во многом это стало возможным благодаря созданию и внедрению руководства по системе PI-RADS [1, 8]. Однако, несмотря на высокие прогностические результаты

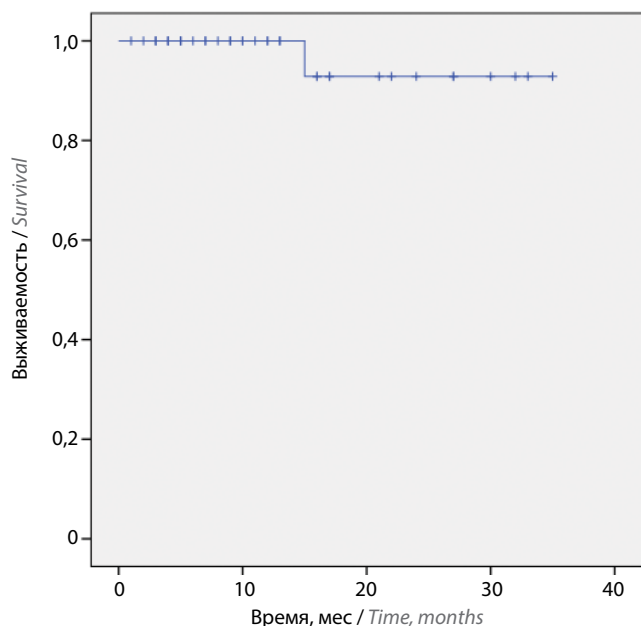


Рис. 1. Одногодичная ПСА-безрецидивная выживаемость. ПСА – про- статический специфический антиген

Fig. 1. One-year PSA recurrence-free survival. PSA – prostate-specific antigen

в отношении диагностики клинически значимого РПЖ, возможности системы PI-RADS для ведения пациентов с уже верифицированным раком мало изучены, а ее прогностическая значимость представляет определенный практический интерес. В последние годы разными авторами были предприняты попытки изучения прогностической значимости системы PI-RADS в отношении патоморфологических характеристик и онкологических результатов у пациентов после перенесенной РПЭ.

Так, увеличение послеоперационной стадии опухолевого процесса (pT3 и pT4) является относительно распространенным неблагоприятным исходом, при этом частота повышения патоморфологической стадии варьирует от 10–15 % для группы низкого риска до 45–50 % для группы высокого риска [9]. Возможность прогнозирования увеличения патоморфологической стадии имеет неоспоримую значимость при предоперационном планировании, поскольку может повлиять на возможность нервосбережения, а также проведения лимфаденэктомии у пациентов.

В исследовании P. Benjamin и соавт. установлено, что увеличение стадии опухолевого процесса в послеоперационном периоде было достоверно ассоциировано с баллами PI-RADS ≥ 4 (отношение шансов (ОШ) 2,24; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,64–3,4; $p < 0,001$). При этом 33 % пациентов имели исходную градацию опухоли ISUP 1. Среди пациентов, имевших балл PI-RADS 3, увеличение стадии опухолевого процесса отмечено в 28 % случаев, однако достоверных ассоциаций между признаками установлено не было. Авторами был сделан вывод, что балл PI-RADS ≥ 4 является независимым предиктором риска повышения стадии опухолевого процесса в послеоперационном периоде [5]. В исследовании F. Izak и соавт. аналогично сообщалось, что PI-RADS 5 у пациентов с РПЖ и градацией опухоли по шкале Глисона 7 (3 + 4) баллов ассоциирован с неблагоприятными хирургическими исходами, включая увеличение патоморфологической стадии опухолевого процесса (ОШ 11,4; 95 % ДИ 3,7–35; $p \leq 0,001$) [10].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными других авторов. Увеличение стадии опухолевого процесса $\geq pT3a$ произошло у 25,7 % пациентов в общей группе, а в группе PI-RADS 5 – у 37,5 % (pT3a – у 5 (31,3 %) пациентов; pT3b – у 1 (6,25 %) пациента). Такой высокий процент увеличения стадии опухоли после оперативного вмешательства может быть обусловлен и, возможно, низким качеством биопсии предстательной железы у тех пациентов, которые выполняли ее в других лечебных учреждениях.

В нашем исследовании только балл PI-RADS 5 статически значимо определял увеличение стадии опухолевого процесса. В группе PI-RADS 3 мы также выявили увеличение стадии опухолевого процесса

у 15,2 % пациентов. Однако даже в условиях отсутствия статистической значимости, на наш взгляд, процент увеличения стадии опухолевого процесса является высоким, что не позволяет однозначно утверждать об отсутствии вклада балла PI-RADS 3, и считаем, что при увеличении когорты пациентов PI-RADS 3, возможно, будет иметь значимое предиктивное влияние.

Влияние балла PI-RADS на изменение степени дифференцировки опухоли было исследовано в работе K.H. Sung и соавт. Авторы установили корреляцию баллов PI-RADS 4 и 5 с увеличением градации по шкале Глисона при морфологическом исследовании удаленной предстательной железы ($p = 0,044$). Также было выявлено, что балл PI-RADS ≥ 3 независимо предсказывает опухоли группы ISUP ≥ 3 (ОШ 2,93; 95 % ДИ 1,00–8,54; $p = 0,049$). Наличие исходно высокой градации опухоли по шкале Глисона в биопсийном материале (ISUP ≥ 3) в сочетании с PI-RADS ≥ 4 было достоверно связано с увеличением градации опухоли по шкале Глисона в послеоперационном периоде ($p = 0,035$) [6]. О высокой прогностической значимости категории PI-RADS в отношении градации по шкале Глисона в послеоперационном материале сообщается и в отечественном исследовании Е.А. Соколова и соавт. Авторы отметили увеличение суммы баллов по шкале Глисона после РПЭ у 12,2 % пациентов в группе PI-RADS 2–3 и у 30,3 % в группе PI-RADS 4–5 ($p = 0,04$) [7].

В нашем исследовании увеличение прогностической группы ISUP после РПЭ произошло у 57,1 % пациентов группы PI-RADS 3, у 30 % пациентов группы PI-RADS 4 и у 68,8 % пациентов группы PI-RADS 5. Однако только баллы PI-RADS 3 и 5 статически значимо определяли увеличение группы ISUP. При этом важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование, изначально имели опухоли ISUP 1. Результаты некоторых исследований указывают на относительно благоприятное течение таких опухолей и преимущества тактики активного наблюдения при отсутствии других факторов риска. Однако в реальной клинической практике пациенты с градацией ISUP 1 представляют собой разнообразную группу, имеющую в большинстве случаев мультифокальное поражение, а в ряде случаев у пациентов группы ISUP 1 отмечается наличие экстракапсулярной инвазии [11].

Особый интерес представляет взаимосвязь между баллами PI-RADS и положительным хирургическим краем. Наличие положительного хирургического края является независимым предиктором биохимического рецидива [12]. Локализация и размер опухолей предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии все чаще учитываются при планировании объема хирургического вмешательства, однако даже при хорошей визуализации частота положительного хирургического края может достигать 30–50 % при стадии cT $\geq 3a$ [13]. В нашем исследовании положительный

хирургический край был у 7,3; 20 и 12,5 % пациентов групп PI-RADS 3, 4 и 5 соответственно, но только балл PI-RADS 4 статически значимо определял положительный хирургический край ($p < 0,05$), в то время как для PI-RADS 3 и 5 статистической значимости не установлено ($p = 0,152$). Аналогичные результаты были получены и в исследовании Е.А. Соколова и соавт. Положительный хирургический край определяли у 21,2 % пациентов с баллами PI-RADS 4–5 и морфологической дифференцировкой опухоли ≥ 7 баллов по шкале Глисона и у 15,5 % пациентов с баллами PI-RADS 2–3 и морфологической дифференцировкой опухоли, равной 6 баллам по шкале Глисона [7]. Поскольку наличие положительного хирургического края наиболее часто отмечается у пациентов с местно-распространенной стадией заболевания, полученные нами результаты согласуются с данными, приведенными авторами в исследовании [7].

Прогнозирование лимфоваскулярной инвазии также важно при планировании объема хирургического лечения, поскольку пациенты с метастазами в лимфатических узлах, как правило, имеют худшие исходы, чем пациенты без них [14]. В исследовании P. Benjamin и соавт. метастазы в лимфатических узлах встречались у пациентов только с баллами PI-RADS 4 и 5. Только у 3 из 15 пациентов с выявленными метастазами в лимфатических узлах был балл PI-RADS < 5 . При этом пациенты имели опухоли группы ISUP 2 и 3 [5]. В исследовании С. Huang и соавт., включившем 308 пациентов с опухолями 6 и 7 баллов по шкале Глисона, только у 2 из 20 пациентов с метастазами в лимфатических узлах был PI-RADS < 5 [15]. В нашем исследовании из 23 пациентов, которым была выполнена лимфаденэктомия, метастазы в лимфатических узлах диагностированы только у 1 (4,3 %) пациента группы PI-RADS 5. На основании имеющихся данных можно сделать предположение, что балл PI-RADS может послужить дополнительным инструментом прогноза в отношении поражения тазовых лимфатических узлов и определять показания к лимфодиссекции у пациентов с опухолями низкого риска.

Биохимический рецидив является общепринятым промежуточным показателем успеха или неудачи лечения РПЖ [16]. В недавно представленном P. Rajwa и соавт. метаанализе было показано, что балл PI-RADS ассоциирован с биохимическим рецидивом после РПЭ (ОШ 3,19; 95 % ДИ 2,28–4,45; $p < 0,001$) [17]. Аналогичная взаимосвязь между баллом PI-RADS ≥ 4 и биохимическим прогрессированием была установлена и в исследовании P. Benjamin и соавт. (ОШ 2,03; 95 % ДИ 1,40–3,00; $p < 0,001$) [5]. В исследовании F. Izak и соавт. 2-летняя безрецидивная выживаемость пациентов

с PI-RADS 4 и 5 и дифференцировкой опухоли ISUP 2 составила 92 и 58 % соответственно [10]. Приведенные результаты позволяют заключить, что баллы PI-RADS 4 и 5 ассоциированы с высоким риском биохимического прогрессирования у пациентов, подвергнутых РПЭ. В нашем исследовании при медиане наблюдения 12,6 мес ПСА-рецидив развился у 1 (2,5 %) пациента группы PI-RADS 3. Одногодичная ПСА-безрецидивная выживаемость составила 97,5 %. Из-за небольшого числа событий и маленькой выборки пациентов мы не можем с уверенностью утверждать, что балл PI-RADS 3 достоверно связан с риском биохимического прогрессирования у пациентов, подвергнутых РПЭ. Возможно, дальнейшие исследования с анализом большего числа наблюдений и более длительными сроками позволят установить взаимосвязь между онкологическими результатами и системой PI-RADS, в частности с PI-RADS 3.

Мы признаем, что ограничения нашего исследования связаны с анализом ретроспективных данных и малым объемом выборки пациентов, что, возможно, не позволило установить статистическое влияние системы PI-RADS на все изучаемые неблагоприятные события. Другим ограничением в нашем исследовании можно считать и то, что низкое качество трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы для пациентов, выполнявших ее в других лечебных учреждениях, привело к увеличению стадии опухоли после оперативного вмешательства у большого процента пациентов. В связи с этим полученные результаты не могут быть экстраполированы на всю популяцию пациентов. Однако статистически значимые результаты и тенденции к значимости для ряда изучаемых неблагоприятных событий позволяют нам заключить, что с увеличением баллов PI-RADS с 3 до 5 происходит повышение послеоперационной стадии и градации по шкале Глисона в опухоли у больных РПЖ с ISUP 1.

Сделанные заключения подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли системы PI-RADS в предсказании неблагоприятных патоморфологических и онкологических исходов у больных РПЖ, что позволит улучшить результаты лечения и оптимизировать объемы хирургического вмешательства.

Заключение

Наличие ISUP 1 по данным биопсии в сочетании с PI-RADS 3 не исключает клинически значимый рак. С увеличением балла по шкале PI-RADS с 3 до 5 отмечается повышение послеоперационной стадии и прогностической группы ISUP у больных РПЖ с ISUP 1. Влияние баллов PI-RADS 3–5 у больных РПЖ с ISUP 1 на онкологические результаты предстоит выяснить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thompson J.E., Moses D., Shnier R. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 2014;192:67. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.118
2. Tan N., Lin W.C., Khoshnoodi P. et al. In-bore 3-T MR-guided transrectal targeted prostate biopsy: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2-based diagnostic performance for detection of prostate cancer. *Radiology* 2017;283:130–9. DOI: 10.1148/radiol.2016152827
3. Turkbey B., Rosenkrantz A.B., Haider M.A. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
4. Sonn G.A., Fan R.E., Ghanouni P. et al. Prostate magnetic resonance imaging interpretation varies substantially across radiologists. *Eur Urol Focus* 2019;5:592. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.010
5. Benjamin P., Kristian D.S., Molly P. et al. MRI PI-RADS scores are associated with prostate cancer upstaging on surgical pathology. *Prostate* 2022;82(3):352–8. DOI: 10.1002/pros.24280
6. Sung K.H., Sang H.S., Hak J.K. et al. Temporal changes of PIRADS scoring by radiologists and correlation to radical prostatectomy pathological outcomes. *Prostate Int* 2022;10(4):188–93. DOI: 10.1016/j.pmi.2022.07.001
7. Соколов Е.А., Велиев Е.И., Велиев Р.А. и др. Оценка онкологических результатов радикальной простатэктомии в зависимости от данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и селекция пациентов для нервосберегающей техники. *Онкоурология* 2020;16(2):74–81. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-74-81
Sokolov E.A., Veliev E.I., Veliev R.A. et al. Oncological results of radical prostatectomy depending on the data of multiparametric magnetic resonance imaging and patient selection for nerve-sparing technique. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(2):74–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-74-81
8. O'Connor L., Wang A., Walker S.M. et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in localized prostate cancer. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(5):435–42. DOI: 10.1080/17434440.2020.1755257
9. Somford D.M., Hamoen E.H., Futterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1728–34. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.021
10. Izak F., Amirali S., Neil M. et al. PI-RADS version 2 category on 3 Tesla multiparametric prostate magnetic resonance imaging predicts oncologic outcomes in Gleason 3+4 prostate cancer on biopsy. *J Urol* 2019;201(1):91–7. DOI: 10.1016/j.juro.2018.08.043
11. Hassan O., Han M., Zhou A. et al. Incidence of extraprostatic extension at radical prostatectomy with pure Gleason score 3 + 3 = 6 (Grade Group 1) cancer: implications for whether Gleason score 6 prostate cancer should be renamed “not cancer” and for selection criteria for active surveillance. *J Urol* 2018;199(6):1482–7. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.067
12. Yossepowitch O., Briganti A., Eastham J.A. et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol* 2014; 65:303–13. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.039
13. Preston M.A., Blute M.L. Positive surgical margins after radical prostatectomy: does it matter? *Eur Urol* 2014;65:314–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.037
14. Abdollah F., Abdo A., Sun M. et al. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: adherence and accuracy of the recent guidelines. *Int J Urol* 2013;20:405–10. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03171.x
15. Huang C., Song G., Wang H. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for predicting prostate cancer and clinically significant prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy. *Biomed Res Int* 2018;6368309. DOI: 10.1155/2018/6368309
16. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177:540–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.097
17. Rajwa P., Mori K., Huebner N.A. et al. The prognostic association of prostate MRI PI-RADS v2 assessment category and risk of biochemical recurrence after definitive local therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2021;206(3):507–16. DOI: 10.1097/JU.0000000000001821

Вклад авторов

А.М. Попов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Е.В. Аниканова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
О.В. Крючкова, Е.В. Заря: анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.А. Соколов, Э.Ф. Абдюрахимов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.M. Popov: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
E.V. Anikanova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
O.V. Kryuchkova, E.V. Zarya: analysis of the obtained data, article writing;
A.A. Sokolov, E.F. Abdryakhimov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Попов / A.M. Popov: <https://orcid.org/0000-0001-7705-9789>
Е.В. Аниканова / E.V. Anikanova: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>
О.В. Крючкова / O.V. Kryuchkova: <https://orcid.org/0000-0001-6483-2074>
А.А. Соколов / A.A. Sokolov: <https://orcid.org/0009-0007-0302-0428>
Э.Ф. Абдюрахимов / E.F. Abdryakhimov: <https://orcid.org/0009-0007-3621-2813>
Е.В. Заря / E.V. Zarya: <https://orcid.org/0009-0001-4444-8881>

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 «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

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 Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation.

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

Анатомические аспекты сосудосберегающей лучевой терапии рака предстательной железы

Р.В. Новиков^{1,2}, Г.А. Лясович³, О.И. Пономарева¹, В.К. Карандашов², И.А. Буровик², С.А. Тятков²,
А.В. Кулиш², В.В. Протошчак², С.Н. Новиков¹

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

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

³Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Культуры, 2

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

Цель исследования – оценить влияние топографической анатомии эректильных сосудистых критических структур на проведение сосудосберегающей лучевой терапии рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование вошли 70 мужчин с верифицированным раком предстательной железы. Каждому пациенту выполняли топометрическую компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Оконтуривали мишень (предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков), стандартные критические структуры (прямая кишка, мочевого пузыря, головки бедренных костей), а также критические сосудистые структуры, ответственные за осуществление эректильной функции (луковица полового члена, ножки кавернозных тел и внутренняя половая артерия). Полученные изображения подвергали объемно-пространственному анализу с помощью системы планирования лечения Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System).

Результаты. Адекватная визуализация анатомических структур достигнута у всех 70 наблюдаемых. Среднее расстояние между апексом и луковицей полового члена составило $1,35 \pm 0,47$ (0,35–2,41) см. У подавляющего большинства пациентов этот показатель превышал 1 см: до 1 см – 18 (25,7 %), от 1,1 до 1,5 см – 27 (38,6 %) и более 1,5 см – 25 (35,7 %). Апикально-кавернозное расстояние справа и слева фактически не различалось: $2,05 \pm 0,45$ (1,12–3,00) и $2,09 \pm 0,44$ (1,16–3,02) см соответственно. Внутренняя половая артерия в проекции всего облучаемого объема (предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков) находилась на расстоянии в среднем от 2,5 см (апекс железы) до 4,3 см (базальные отделы железы). Анализ (коэффициент корреляции Спирмена) не выявил существенной связи оцениваемых пространственных параметров с объемом предстательной железы и индексом массы тела.

Заключение. Пространственные анатомо-топографические взаимоотношения облучаемых объемов и эректильных сосудистых структур позволяют в подавляющем большинстве случаев (около 75 %) реализовать сосудосберегающий вариант лучевой терапии рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радиационно-индуцированная эректильная дисфункция, сосудосберегающая лучевая терапия, внутренняя половая артерия, луковица полового члена, ножки кавернозных тел

Для цитирования: Новиков Р.В., Лясович Г.А., Пономарева О.И. и др. Анатомические аспекты сосудосберегающей лучевой терапии рака предстательной железы. Онкоурология 2024;20(4):33–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-33-43>

Anatomical aspects of vessel-sparing radiation therapy for prostate cancer

R.V. Novikov^{1,2}, G.A. Lyasovich³, O.I. Ponomareva¹, V.K. Karandashov², I.A. Burovik², S.A. Tyatkov², A.V. Kulish²,
V.V. Protoshchak², 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;

³Clinical Hospital of the Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the City of St. Petersburg and the Leningrad Region; 2 Kultury Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia

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

Aim. To assess the impact of topographic anatomy of the critical structures of the penile vessels on the implementation of vessel-sparing radiation therapy for prostate cancer.

Materials and methods. The study included 70 patients with verified prostate cancer. All patients underwent topometric computed tomography and magnetic resonance imaging. The target (prostate gland and proximal third of the seminal vesicles), standard critical structures (rectum, bladder, femoral heads), as well as critical vascular structures responsible for erectile function were delineated (bulb of the penis, crura of the corpus cavernosum, internal pudendal artery). The obtained images were subjected to volumetric and spatial analysis using the Eclipse 4.0 (Varian Medical System) planning system.

Results. In all 70 patients, adequate visualization of all anatomical structures was achieved. The mean distance between the apex and the penile bulb was 1.35 ± 0.47 (0.35–2.41) cm. In the majority of patients, this index exceeded 1 cm: up to 1 cm – 18 (25.7 %), between 1.1 and 1.5 – 27 (38.6 %), and more than 1.51 cm – 25 (35.7 %). The apical-cavernous distance on the right and left did not differ significantly: 2.05 ± 0.45 (1.12–3.00) and 2.09 ± 0.44 (1.16–3.02) cm, respectively. The internal pudendal artery in the projection of the irradiated volume (prostate gland and proximal third of seminal vesicles) is located at an average distance of 2.5 cm (apex gland) to 4.3 cm (basal parts of the prostate). Analysis (Spearman's correlation coefficient) did not reveal a significant relationship between the assessed spatial parameters and prostate volume and body mass index.

Conclusion. The topographic relationship between the irradiated volumes and erectile vascular structures makes it possible to implement vessel-sparing radiation therapy protocol in the majority of cases (about 75 %).

Keywords: prostate cancer, radiation-induced erectile dysfunction, vessel-sparing radiation therapy, internal pudendal artery, penile bulb, crura of corpora cavernosa

For citation: Novikov R.V., Lyasovich G.A., Ponomareva O.I. et al. Anatomical aspects of vessel-sparing radiation therapy for prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):33–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-33-43>

Введение

Лучевая терапия – персонифицированный и эффективный вариант радикального лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) различных групп риска. Особое положение среди применяемых радиотерапевтических методик занимает стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) [1, 2]. Высокая точность подведения дозы к мишени позволяет осуществлять лечение с учетом минимальных особенностей индивидуальной анатомии пациента, что ведет к снижению показателей постлучевой токсичности.

Необходимость сохранения исходного статуса эректильной функции после облучения является одной из важнейших задач современной радиационной онкологии. Результаты ряда рандомизированных исследований указывают на преимущественно сосудистый механизм развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД), что обосновывает применение техники сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ, разработанной в 2005 г. P.W. McLaughlin и соавт. [3–7]. Этот подход заключается в четкой идентификации сосудистых структур, ответственных за эректильную функцию (эректильные критические органы (ЭрКО)), и последующем дозиметрическом планировании лучевого лечения с максимальным снижением радиационной нагрузки на их область [8]. К числу ЭрКО относят базальные структуры полового члена: луковицу полового члена (ЛПЧ) и ножки кавернозных тел (НКТ), а также основной источник

кровоснабжения эректильной кавернозной ткани – внутреннюю половую артерию (ВПА).

С 2019 г. в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) ведутся исследования по разработке оптимального протокола сосудосберегающей стереотаксической лучевой терапии (СС-СТЛТ) РПЖ. Первичные результаты, посвященные анатомо-топографическому обоснованию этой методики, были опубликованы в 2020 г. [9]. Настоящая публикация включает дальнейший анализ влияния индивидуальной анатомии больного на эффективную реализацию протоколов лучевого лечения РПЖ с возможностью максимального сохранения качества жизни пациента.

Цель исследования – анализ особенностей топографической анатомии сосудистых ЭрКО в рамках реализации протокола СС-СТЛТ РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов с установленным диагнозом РПЖ. Все наблюдаемые были отнесены к группам низкого или промежуточного риска прогрессирования по классификации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). В качестве метода лучевой терапии планировалась СТЛТ (5 фракций по 7,25 Гр).

Для корректного определения контуров мишени, визуального контроля над укладкой пациента и отсле-

живания интрафракционного смещения предстательной железы за сутки до топометрического исследования в предстательную железу устанавливались три рентгеноконтрастных маркера (Gold Anchor, Швеция).

В ходе предлучевой подготовки выполнялась компьютерная томография (КТ) с толщиной среза 1,00–1,25 мм (SOMATOM Definition AS, Siemens, Германия и Discovery RT, General Electric, США). Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась на томографе MAGNETOM Aera 24 CN 1,5 Тл (Siemens, Германия) с минимальным временным интервалом относительно предшествующей топометрической КТ. Необходимость выполнения МРТ обусловлена недостаточно четкой визуализацией контуров предстательной железы на всем ее протяжении и отдельных анатомических структур (ВПА, НКТ, передняя стенка прямой кишки на уровне апекса предстательной железы) при топометрической КТ (рис. 1, а).

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова разработан оригинальный протокол топометрической МРТ у больных РПЖ. Он состоит из 2 импульсных последовательностей для получения Т2-взвешенных изображений (ВИ): Т2-ВИ SPACE в аксиальной проекции и Т2-ВИ TIRM в аксиальной проекции (табл. 1).

Стандартная последовательность Т2-ВИ (Т2-ВИ SPACE, аксиальная проекция) использовалась для оконтуривания предстательной железы и основных критически важных органов (рис. 1, б). Выбор последовательности Т2-ВИ TIRM (аксиальная проекция) основан на точной визуализации ЭрКО, в первую очередь ВПА (рис. 1, в). Характеристики этой магнитно-резонансной (МР) последовательности позволяли получить высокое качество визуализации сосудов, а небольшая толщина среза (1–2 мм) – реконструкцию недостающих аксиальных и сагиттальных изображений. Помимо аксиального сканирования мы использовали

реконструкцию Т2-ВИ TIRM в корональной проекции для оконтуривания ЭрКО (ЛПЧ и НКТ) (рис. 1, г). Оптимальная визуализация артерий чаще достигается при применении последовательностей с жироподавлением (T2 fat sat). Однако при сканировании относительно больших объемов (малый таз) получение изображений по этой технологии может сопровождаться искажениями по краям поля сканирования за счет неполного подавления МР-сигнала от жировой ткани и давать фрагментарную визуализацию сосудов.

Первоначальный опыт МР-визуализации подразумевал получение дополнительной постконтрастной МР-последовательности Т1-ВИ F13D для более четкой визуализации хода ВПА [9]. Программное совмещение Т2-ВИ TIRM и Т1-ВИ F13D легло в основу нового гибридного метода визуализации ВПА (патент на изобретение RU 2 756 251 С1) [10]. Последующие наблюдения показали, что добавление постконтрастной МР-последовательности в большинстве случаев является чрезмерным, так как при сопоставимом качестве визуализации хода сосудистых структур на Т2-ВИ TIRM увеличивались продолжительность и стоимость исследования.

Изображения КТ и МРТ импортировались в компьютерную систему планирования лечения Eclipse версии 4.0 (Varian Medical System, США). Посредством имеющихся программных инструментов выполнялось оконтуривание предстательной железы, проксимальной трети семенных пузырьков, ЛПЧ, НКТ и ВПА. Алгоритм интерполяции отдельных срезов позволял получать 3D-модели интересующих структур с оценкой их объема [9]. Оконтуривание ВПА осуществляли с помощью маркера диаметром 6 мм на всем протяжении артерии: начало – передний ствол внутренней подвздошной артерии, окончание – медиальная поверхность кавернозных тел полового члена в области их ножек.

Таблица 1. Основные характеристики импульсных последовательностей магнитно-резонансной томографии

Table 1. The main characteristics of magnetic resonance imaging pulse sequences

Показатель Characteristic	Т2-ВИ SPACE, аксиальная проекция Axial T2 SPACE	Т2-ВИ TIRM, аксиальная проекция Axial T2 TIRM
Время релаксации (TR), мс Repetition time (TR), ms	1600	10 940
Время отклика (TE), мс Echo time (TE), ms	93	80
Размер поля (FOV), мм Field of view (FOV), mm	250 × 250	400 × 400
Толщина среза (ST), мм Slice thickness (ST), mm	1	2

Примечание. ВИ – взвешенное изображение.

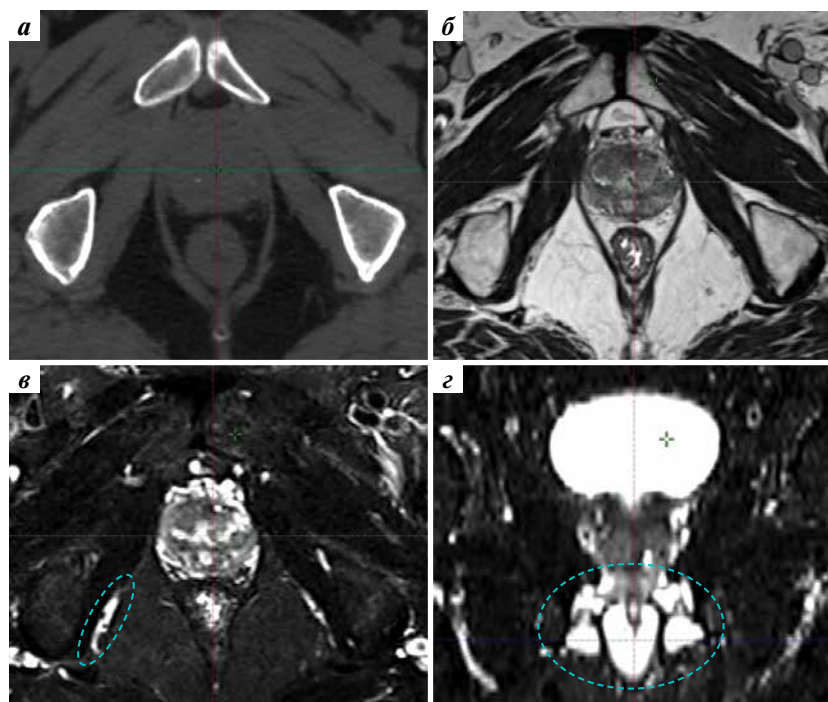


Рис. 1. Примеры стандартных изображений, получаемых в ходе предлучевой подготовки при планировании стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы (пациент П., 65 лет): а – топометрическая компьютерная томография; б–г – топометрическая магнитно-резонансная томография: б – T2-взвешенное изображение (ВИ) SPACE в аксиальной проекции; в – T2-ВИ TIRM в аксиальной проекции, голубой пунктирной линией отмечена внутренняя половая артерия; г – реконструкция T2-ВИ TIRM в коронарной проекции, голубой пунктирной линией отмечены базальные структуры полового члена (луковица полового члена). Протокол НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова
Fig. 1. Examples of the standard images obtained during pre-radiation preparation in planning of stereotactic radiation therapy for prostate cancer (patient P., 65 years): а – topometric computed tomography; б–г – topometric magnetic resonance images: б – axial T2-weighted SPACE image; в – axial T2-weighted TIRM image, blue dashed line shows the internal pudendal artery; г – coronal T2-weighted TIRM image reconstruction, blue dashed line shows the root parts of the penis (bulb of the penis). Protocol of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Качество визуализации ВПА оценивали по модифицированной 5-балльной шкале, предложенной L. Li и соавт. для мультиспиральной КТ-ангиографии [11]:

1 балл – невозможно проследить ход сосуда;

2 балла – низкое качество изображения; границы сосуда подозреваются, но четко не видны; сосудистые сегменты определяются, но со значительными размытием и артефактами;

3 балла – среднее качество; четкость сосудистых границ недостаточна, но сосудистые сегменты четко определяются с умеренными размытием или артефактами;

4 балла – хорошее качество; хорошая четкость сосудистых границ, диагностическая информация доступна с минимальными размытием или артефактами;

5 баллов – превосходное диагностическое качество без размытия или артефактов; четко определяемые границы сосудов.

В ходе данного исследования мы оценивали следующие пространственные параметры, подробно описанные в более ранней публикации [9]: апикально-бульбарное расстояние (АБР), апикально-артериальное расстояние (ААР) (справа, слева), простато-артериальное расстояние (ПАР) (справа, слева), базально-

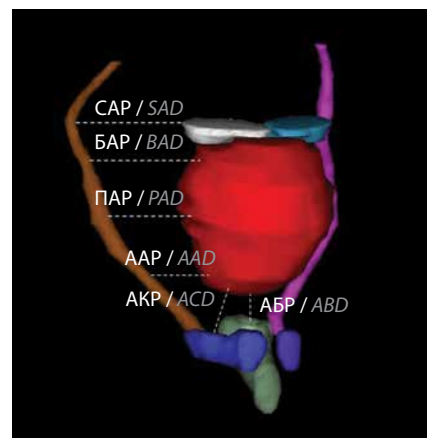


Рис. 2. 3D-модель предстательной железы, проксимальных третей семенных пузырьков и эректильных критических органов с анализируемыми пространственными параметрами [9]. САР – семино-артериальное расстояние; БАР – базально-артериальное расстояние; ПАР – простато-артериальное расстояние; ААР – апикально-артериальное расстояние; АКР / ACD – апикально-кавернозное расстояние; АБР – апикально-бульбарное расстояние
Fig. 2. 3D model of the prostate, proximal third of the seminal vesicles and critical erectile organs with the analyzed spatial parameters [9]. SAD – seminal-arterial distance; BAD – basal-arterial distance; PAD – prostate-arterial distance; AAD – apical-arterial distance; ACD – apical-cavernous distance; ABD – apical-bulb distance

артериальное расстояние (БАР) (справа, слева), семино-артериальное расстояние (САР) (справа, слева), апикально-кавернозное расстояние (АКР) (справа, слева).

Границами апекса и базиса предстательной железы (измерение АБР и БАР) были определены плоскости, проходящие на 5 мм дистальнее и проксимальнее уровней появления ткани предстательной железы при аксиальном сканировании (рис. 2) [9].

Для статистических расчетов применяли программное обеспечение STATISTICA версии 12.0 (Statsoft Inc., США). Основная масса показателей имела значимые отклонения от нормальности (критерий Колмогорова–Смирнова, $p > 0,05$). Взаимосвязь исследуемых объективных показателей с результатами проводимых исследований определяли на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена R).

Результаты

Возраст пациентов составил $63,6 \pm 6,7$ (48–76) года. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) равнялось $28,35 \pm 4,27$ (21,0–41,5) кг/м². Около половины больных (47,1 %) имели избыточную массу тела ($25,0–29,9$ кг/м²). ИМТ коррелирует с выраженностью парапростатической клетчатки, что, в свою очередь, может оказывать влияние на расстояние от поверхности предстательной железы до окружающих ее ЭРКО.

Адекватная визуализация контуров базальных структур полового члена (ЛПЧ и НКТ) достигнута у всех 70 пациентов. С помощью бесконтрастной МРТ (T2-ВИ TIRM в аксиальной проекции) удалось проследить ход

правой и левой ВПА у всех обследуемых. Более чем у половины пациентов качество полученных изображений оценивалось на 3 балла по шкале L. Li и соавт. (рис. 3). Недостаточно четкая визуализация половых сосудов может быть объяснена значительным снижением перфузии крови вследствие атеросклеротического поражения.

Важно помнить, что для оценки качества визуализации хода ВПА использовалась классификация, разработанная для КТ-ангиографии [11].

Объемные и пространственные характеристики анатомических структур

Среднее значение объема предстательной железы в наблюдаемой выборке составило $47,4 \pm 18,4$ (21,8–98,0) см³. Распределение пациентов в зависимости от величины этого показателя выглядело следующим образом: до 30 см³ – 8 (11,4 %), от 30,1 до 50,0 см³ – 38 (54,3 %) и более 50,0 см³ – 24 (34,3 %) человека.

Основным параметром, характеризующим расстояние от облучаемой мишени до базальных структур полового члена, среди которых центральное положение занимает ЛПЧ, является АБР. Оно соответствует протяженности мембранозного отдела уретры, окруженного мышцами, которые формируют мочеполовую диафрагму. Среднее значение АБР составило $1,35 \pm 0,47$ (0,35–2,41) см: до 1 см – 18 (25,7 %), от 1,1 до 1,5 см – 27 (38,6 %) и более 1,51 см – 25 (35,7 %). Таким образом, у подавляющего числа больных (74,3 %) этот показатель равнялся 1 см или превышал это значение. С учетом величины градиента снижения дозы современных линейных ускорителей электронов (5–10 % на 1 мм расстояния от мишени) подобная пространственная анатомия позволяет значимо снизить дозу на область ЛПЧ при реализации протокола СС-СТЛТ РПЖ, в том числе при использовании общепринятого отступа при формировании планируемого объема облучения, равного 5 мм.

Корреляционный анализ не выявил достоверной связи между объемом предстательной железы и АБР ($p = 0,36$), что подтверждает возможность достижения эффективного сосудосбережения у подавляющего числа пациентов, включая случаи с выраженной сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Расстояние между предстательной железой и НКТ (АКР) – второй показатель, описывающий функциональную анатомию базальных сосудистых структур полового члена. В отличие от ЛПЧ, играющей в основном референсную роль, НКТ относятся к истинной эректильной ткани. Превышение допустимых лимитов радиационной нагрузки на НКТ ведет к постлучевому фиброзу и, как следствие, веноокклюзивной дисфункции [12].

Величина АКР справа и слева фактически не различалась: $2,05 \pm 0,45$ (1,12–3,00) и $2,09 \pm 0,44$ (1,16–3,02) см

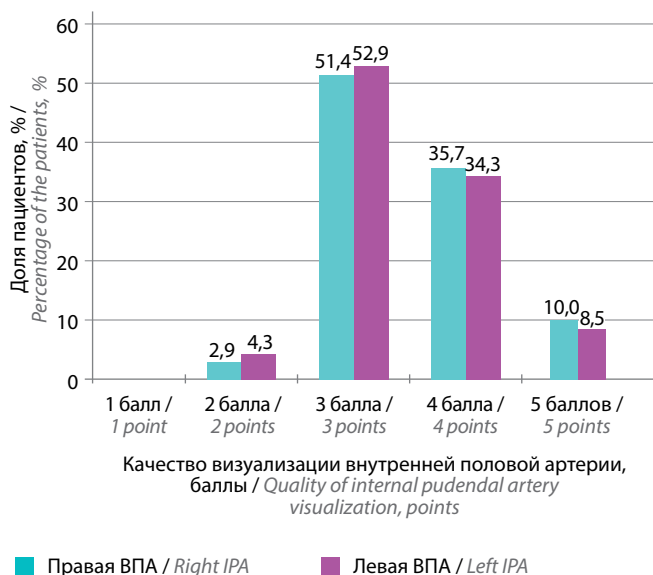


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от качества визуализации внутренней половой артерии (ВПА)
 Fig. 3. Patient distribution per the quality of the internal pudendal artery (IPA) visualization quality

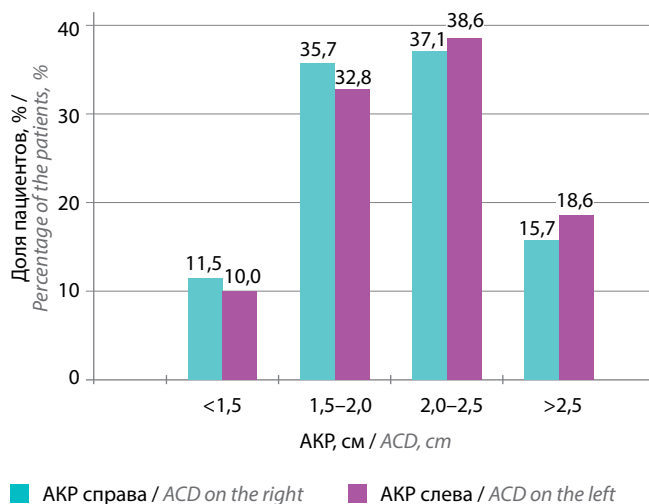


Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от величины апикально-кавернозного расстояния (АКР)
 Fig. 4. Patient distribution per the apical-cavernous distance (ACD)

соответственно. У большей части больных (более 70 %) значение этого показателя находилось в интервале 1,5–2,5 см (рис. 4).

Анализ также не выявил корреляции объема предстательной железы с расстоянием от апекса до НКТ как справа ($p = 0,83$), так и слева ($p = 0,89$).

Являясь одной из конечных ветвей внутренней подвздошной артерии, ВПА обеспечивает основной приток артериальной крови к половому члену. Дополнительную роль в перфузии кавернозных тел может играть добавочная половая артерия. По данным метаанализа 2017 г., включившего 4945 пациентов, было показано, что дополнительная половая артерия в сочетании с ВПА определяется в 32,8 % случаев, а у 5,4 % больных является единственным источником кровоснабжения полового члена [13]. Значения переменных, характеризующих взаимную пространственную топографию ВПА и предстательной железы, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Расстояние от внутренней половой артерии до предстательной железы, см

Table 2. Distance between the internal pudendal artery and the prostate, cm

Показатель Characteristic	Справа Right	Слева Left
Апикально-артериальное расстояние Apical arterial distance	2,51 ± 0,65 (1,13–4,28)	2,59 ± 0,66 (1,36–4,90)
Простато-артериальное расстояние Prostate arterial distance	2,98 ± 0,87 (1,48–5,88)	2,95 ± 0,76 (1,30–4,93)
Базально-артериальное расстояние Basal arterial distance	4,35 ± 0,90 (2,79–6,80)	4,35 ± 0,85 (2,46–6,43)
Семинально-артериальное расстояние Seminal arterial distance	3,28 ± 0,88 (1,52–5,64)	3,40 ± 0,86 (1,19–5,43)

Таким образом, ВПА в проекции всего облучаемого объема мишени находится на расстоянии, достаточном для значимого снижения радиационной нагрузки. Критически важное значение имеют точная идентификация и оконтуривание нижней (дистальной) трети ВПА, так как на уровне апекса предстательной железы это расстояние минимально (около 2,5 см), а сама артерия имеет наименьший диаметр, что повышает риск сокращения диаметра ее просвета вследствие радиационно-индуцированного атеросклероза.

Воздействие на семенные пузырьки у пациентов групп низкого и промежуточного риска прогрессирования и благоприятного прогноза по классификации NCCN не требуется. Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что включение в объем облучения проксимальной трети семенных пузырьков сокращает расстояние до ВПА в среднем на 1 см.

Анализ пространственной топографии ВПА (показатели ААР, ПАР и БАР) с использованием непараметрического коэффициента Спирмена выявил отсутствие значимой корреляции этих параметров с объемом предстательной железы в большинстве точек измерений ($p > 0,05$). Единственным исключением явилось ААР слева, продемонстрировавшее слабую обратную связь с объемом предстательной железы ($r = -0,27$; $p = 0,02$). Влияние величины ИМТ на расстояние от предстательной железы до ВПА в области базиса с обеих сторон ($p = 0,01$ и $p = 0,03$), а также апекса слева ($p = 0,006$) носило значимый характер. Однако эти корреляции также имели слабый характер ($r \leq 0,3$).

Расчет дозиметрического плана требует точных представлений об объемах критически важных сосудистых структур (табл. 3).

Средний объем ЛПЧ, по данным нашего исследования, составил 7,3 см³. Обращает на себя внимание значительный разброс объема ЛПЧ, полученный при стандартизированной процедуре оконтуривания этой структуры, — от 2,7 до 20,8 см³ [9]. Этот факт необходимо учитывать при расчете дозиметрического плана.

Таблица 3. Объемные характеристики эректильных критических органов, см³

Table 3. Volumetric characteristics of the critical erectile organs, cm³

Показатель Characteristic	Справа Right	Слева Left
Объем ножки кавернозного тела Volume of the crus of the corpus cavernosum	2,9 ± 1,4 (1,1–9,3)	2,8 ± 1,2 (0,7–6,5)
Объем внутренней половой артерии Volume of the internal pudendal artery	2,6 ± 1,3 (0,9–7,4)	2,6 ± 1,4 (0,9–8,3)
Объем луковицы полового члена Volume of the penile bulb	7,3 ± 3,2 (2,7–20,8)	

Влияние подвижности предстательной железы на планирование сосудосберегающей стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы

Топография предстательной железы весьма изменчива, что связано с ее подвижностью. Смещение железы в полости таза, степень которого оценивается во временном промежутке, включающем укладку пациента на деку линейного ускорителя электронов, получение актуального изображения, позиционирование мишени и сеанс облучения, обусловлено рядом факторов: тесным контактом предстательной железы с мочевым пузырем и прямой кишкой, существенно меняющими свой объем и форму, а также изменением тонуса скелетной мускулатуры мышц таза [14]. В от-

личие от предстательной железы, сосудистые ЭрКО фактически неподвижны. Это объясняется их связью с костно-фасциальными структурами таза (прохождение ВПА в канале Олкока (Alcock), фиксация НКТ к нижней ветви лобковых костей посредством седалищно-кавернозной мышцы).

Одновременное использование изображений различных модальностей (КТ, МРТ, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, и др.) для оконтуривания мишени и критических структур может быть достигнуто двумя способами: за счет совмещения «по костям» или «по рентгеноконтрастным маркерам». Эти же подходы применяются для точного позиционирования мишени перед каждым сеансом облучения (лучевая терапия под визуальным контролем). С учетом

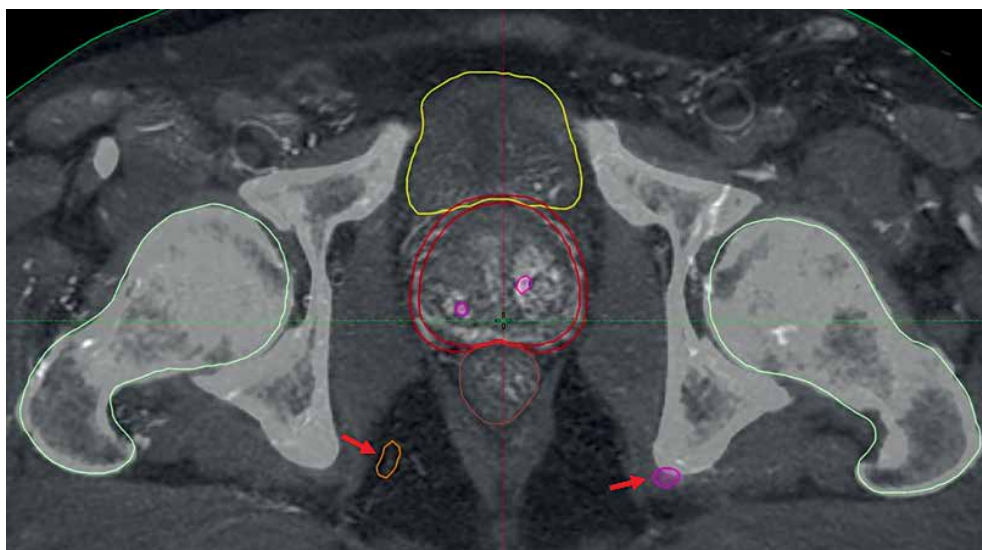


Рис. 5. Пациент П., 66 лет. В связи с верифицированным раком предстательной железы группы промежуточного риска и сохранностью статуса эректильной функции спланирована сосудосберегающая стереотаксическая лучевая терапия. При проведении сеансов лечения отмечается значительное смещение (отмечено стрелками) контуров внутренней половой артерии справа (оранжевая линия) и слева (розовая линия) относительно ее реальной топографии. Совмещение изображений компьютерной томографии (топометрическая компьютерная томография) и изображение, полученное в конусном пучке осуществлено по установленным рентгеноконтрастным маркерам

Fig. 5. Patient P., 66 years. Due to verified intermediate-risk prostate cancer and preserved erectile function, vessel-sparing stereotactic radiotherapy was planned. During radiation treatment, significant shift of the contours (arrows) of the right (orange) and left (pink) internal pudendal artery relative to its real topography was observed. Juxtaposition of the computed tomography images (topometric computed tomography and cone beam image) was performed using the determined radiopaque markers

смещения предстательной железы относительно тазовых костей единственно верным алгоритмом контроля положения мишени перед началом СТЛТ РПЖ является использование рентгеноконтрастных маркеров, что гарантирует высокую точность подведения предписанной дозы.

Помимо физиологической подвижности предстательной железы существует также проблема воспроизведения положения пациента на деке компьютерного томографа в ходе предлучевой подготовки и последующих лечебных укладок. Это увеличивает несоответствие референсного и актуального пространственного положения мишени (предстательная железа) и ЭрКО. В отдельных случаях эти погрешности могут достигать значительной степени, что наглядно демонстрируется примером (рис. 5).

Анализ изображений 253 сеансов СС-СТЛТ показал, что смещение контуров ЭрКО, в первую очередь ВПА, наблюдается в 87 % случаев. Решение проблемы воспроизводимости анатомо-топографических взаимоотношений предстательной железы и ЭрКО в рамках реализации протокола СС-СТЛТ РПЖ может быть достигнуто двумя способами (оптимально — их сочетанием):

1. Иммобилизация предстательной железы за счет промежуточной имплантации парапростатических спейсеров [15, 16].
2. Укладка пациента на деке компьютерного томографа и линейного ускорителя электронов с фиксацией положения тела с помощью индивидуальной термопластической маски на область таза.

Обсуждение

Продолжается дискуссия о патогенезе РИЭД [17]. Рассматриваются 2 основных механизма постлучевого снижения статуса эректильной функции: прогрессирующий фиброз и атеросклероз в сосудистых структурах, обеспечивающих перфузию полового члена, и ультраструктурные изменения в кавернозных нервах, ведущие к нарушению нервной проводимости.

Допущение о превалирующей роли нейрогенных нарушений привело к появлению методики нервосберегающей лучевой терапии [18]. Росту интереса к нервосберегающему облучению РПЖ способствуют некоторые достижения в вопросах визуализации сосудисто-нервных пучков (СНП) и повышения точности подведения дозы посредством адаптивной лучевой терапии с применением МР-контроля в режиме онлайн [19–21]. Дозиметрические расчеты также подтверждают теоретическую возможность снижения величины дозы, подводимой к области СНП [22].

Несмотря на всю очевидность нервосберегающего подхода при лучевом лечении больных РПЖ как аналога нервосберегающей радикальной простатэктомии, существует ряд аргументов, ставящих под сомнение

его эффективность в реальной клинической практике. Так, современные представления об анатомии кавернозных нервов свидетельствуют о существовании парасимпатического простатического сплетения, а не отдельных нервных стволов, проходящих на уровне общепринятых 5 и 7 ч условного циферблата, что существенно затрудняет идентификацию границ СНП [23]. Визуализация элементов СНП при МРТ основывается на сосудистом компоненте этой анатомической структуры, представленном простатическими артериями и венами. Таким образом, истинная топография нервных волокон остается неясной. Интимное прилегание кавернозных нервов к капсуле железы (2–3 мм), от которой их отделяет латеральная простатическая фасция, затрудняет значимое снижение радиационной нагрузки, даже с учетом достаточно резкого градиента снижения дозы, реализуемого в современных линейных ускорителях электронов. Наконец, на данный момент отсутствуют клинические данные, полученные в ходе рандомизированных исследований, подтверждающие преимущественно нейрогенный механизм развития РИЭД.

В основе альтернативной концепции лежит представление о доминирующей патогенетической роли вовлечения в объем облучения сосудистых ЭрКО, что привело к разработке технологии сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ. В ряде проспективных клинических исследований подтверждена эффективность этой методики [3, 4, 6].

В качестве основного ЭрКО, имеющего прямое отношение к планированию сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ, до настоящего времени рассматривается ЛПЧ. Являясь проксимальной частью губчатого тела, чья основная функция сводится к сохранению проходимости мочеиспускательного канала при достижении половым членом максимальной ригидности, ЛПЧ — единственная сосудистая анатомическая структура, границы которой можно идентифицировать при топометрической КТ. Кроме того, ее центральное положение дает представление о величине радиационной нагрузки на область других сосудистых структур, с которыми ЛПЧ имеет тесный контакт (рис. 6).

Детальное изучение анатомо-топографических взаимоотношений апикальной части предстательной железы и базальных структур полового члена приобретает дополнительную важность ввиду опубликованных результатов рандомизированных исследований, указывающих на положительное влияние промежуточной имплантации биодеградируемых спейсеров на сохранность постлучевого статуса эректильной функции [5, 24]. Описано 3 возможных механизма снижения радиационной нагрузки на область ЭрКО при применении биоимплантов: смещение элементов СНП по отношению к предстательной железе (преимущественно в области ее средней части), смещение сосудистых эректильных структур по отношению к предстательной железе (пре-

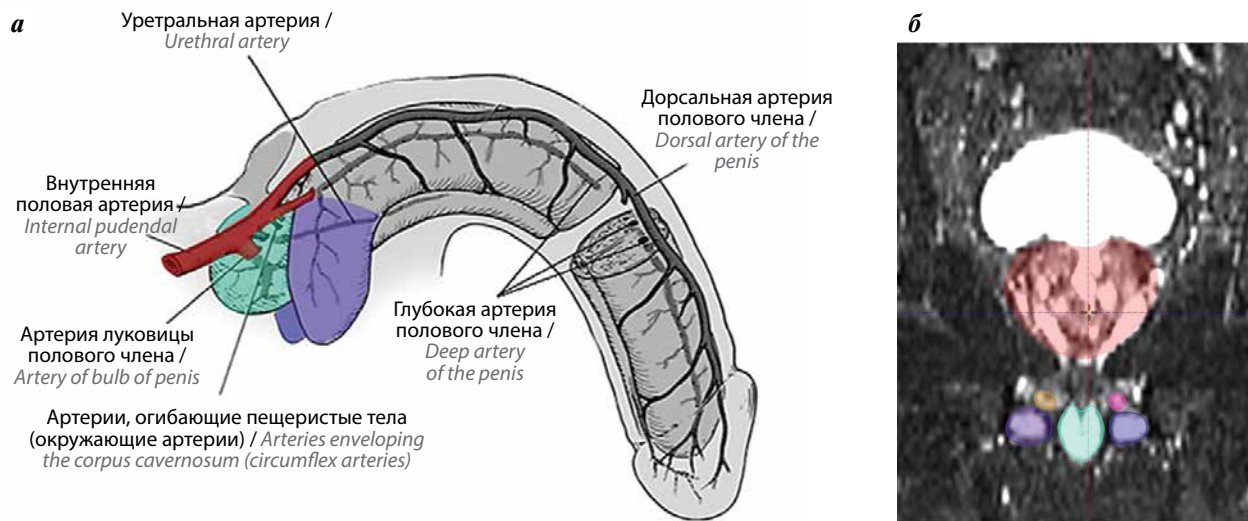


Рис. 6. Базальные структуры полового члена: а – схема (адаптировано из [25]). Зеленым цветом обозначена луковица полового члена, фиолетовым и синим – ножки кавернозных тел, красным – терминальные отделы внутренней половой артерии; б – магнитно-резонансная томография (T2-взвешенное изображение TIRM, корональная проекция) пациента Ш., 67 лет. Красным цветом обозначена предстательная железа, зеленым – луковица полового члена, фиолетовым и синим – ножки кавернозных тел, оранжевым и розовым – терминальные отделы правой и левой внутренних половых артерий
Fig. 6. Basal structures of the penis: a – diagram (adapted from [25]). Green shows the penile bulb, violet and blue – crura of the corpus cavernosum, red – terminal parts of the internal pudendal artery; b – magnetic resonance imaging (T2-weighted TIRM, coronal projection) of patient Sh., 67 years. Red shows the prostate, green – penile bulb, violet and blue – crura of the corpus cavernosum, orange and pink – terminal parts of the right and left internal pudendal arteries

имущественно в области апекса) и оптимизация распределения дозы за счет снижения влияния ограничивающего фактора прямой кишки [5, 26]. С учетом особенностей анатомии кавернозных нервов, в частности формирования ими парапростатического сплетения и их тесной связи с фасциями предстательной железы (парапростатическая фасция, фасция Денонвилле), 2 последних варианта кажутся предпочтительными.

Полученные нами результаты указывают, что СС-СТЛТ может быть проведена подавляющему числу пациентов. Практически у 75 % больных, включенных в исследование, величина АБР превышала 1 см. Такая топография гарантирует расчет дозиметрического плана с существенным снижением радиационной нагрузки на область ЛПЧ и НКТ. Относительно большое расстояние от поверхности предстательной железы до ВПА на уровне средней части (около 3 см), базиса (около 4 см) и проксимальной трети семенных пузырьков (около 3 см) позволяет сосредоточить основное внимание при оптимизации лучевой нагрузки в рамках реализации протокола СС-СТЛТ на области дистальной трети ВПА, в которой не только минимальное расстояние до мишени, но и наименьший диаметр сосуда обуславливают повышенный риск развития пострadiационных гипоперфузионных нарушений.

Корреляционный анализ показал, что влияние ряда анатомических и конституциональных изменений, происходящих с пациентом в течение жизни, на возможность проведения СС-СТЛТ РПЖ незначительна. Речь идет об увеличении объема предстательной железы вследствие ее доброкачественной гиперплазии,

которое наблюдается у подавляющего числа больных после определенного возраста. Этот фактор не оказывал какого-либо влияния на расстояние от апекса до базальных структур полового члена. По мере увеличения размеров предстательной железы было выявлено значимое сокращение дистанции от ее поверхности до ВПА на ряде уровней. Однако эти связи носили слабый характер. Аналогичные закономерности выявлены и при оценке роли ИМТ в снижении радиационной нагрузки на область ЭрКО. Хорошо известно, что приобретенный статус повышенного питания или ожирение различных степеней, проявляющиеся пропорциональным ростом доли висцерального (в том числе парапростатического) жира, способствуют увеличению расстояния от мишени до критических органов. Таким образом, возможность реализации протокола СС-СТЛТ РПЖ определяется в первую очередь врожденными анатомическими особенностями пациента и практически не меняется с возрастом.

В заключение отметим, что особенности функциональной анатомии мужского таза, обусловленные тесной связью сосудистых ЭрКО с костно-фасциальными структурами и подвижностью предстательной железы относительно его стенок, определяют необходимость осуществлять предлучевую подготовку и последующее лечение с фиксацией пациента термопластической маской. Такой подход не снижает степень подвижности предстательной железы, однако повышает воспроизводимость укладки больного, обеспечивая тем самым точность подведения дозы к области ЭрКО в рамках предписанных лимитов.

Заключение

Представленная работа является продолжением начатого в 2019 г. исследования по разработке оптимального протокола СС-СТЛТ РПЖ, позволяющего существенно повысить шансы сохранения предлечевого статуса эректильной функции на протяжении длительного времени [9]. Детальный анализ особенностей топографической анатомии предстательной железы

и окружающих ее сосудистых структур показал, что эффективное снижение дозы на область ЭрКО может быть реализовано у большинства (около 75 %) больных. Критически важное значение имеют апикальная анатомия предстательной железы и ее пространственные взаимоотношения с базальными структурами полового члена, имеющие врожденный характер и практически не изменяющиеся на протяжении жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nguyen K.A., Lee A., Patel S.A. et al. Trends in use and comparison of stereotactic body radiation therapy, brachytherapy, and dose-escalated external beam radiation therapy for the management of localized, intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2017144. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17144
2. Numakura K., Kobayashi M., Muto Y. et al. The current trend of radiation therapy for patients with localized prostate cancer. *Curr Oncol* 2023;30(9):8092–110. DOI: 10.3390/curroncol30090587
3. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T. et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol* 2017;72(4):617–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007
4. Samlali H., Udrescu C., Lapierre A. et al. Prospective evaluation of a specific technique of sexual function preservation in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Br J Radiol* 2017;90(1078):20160877. DOI: 10.1259/bjr.20160877
5. Seymour Z.A., Pinkawa M., Daignault-Newton S. et al. A pooled long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without a rectal hydrogel spacer: impact of hydrogel on decline in sexual quality of life. *Front Oncol* 2023;13:1239104. DOI: 10.3389/fonc.2023.1239104
6. Achard V., Zilli T., Lamanna G. et al. Urethra-sparing prostate cancer stereotactic body radiotherapy: sexual function and radiation dose to the penile bulb, the crura, and the internal pudendal arteries from a randomized phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;119(4):1137–46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.037
7. McLaughlin P.W., Troyer S., Berri S. et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):479–91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.036
8. McLaughlin P.W., Narayana V., Meirovitz A. et al. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(1):20–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.070
9. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):84–91. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91
Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomical and topographical justification of “vessel-sparing” radiation therapy of prostate cancer. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(2):84–91. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91
10. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д. и др. Способ визуализации внутренней половой артерии при лучевом лечении рака предстательной железы. Патент RU 2 756 251 C1. 2021. Novikov R.V., Novikov S.N., Ilyin N.D. et al. Method for visualizing the internal pudendal artery during radiotherapy of prostate cancer. Patent RU 2 756 251 C1. 2021. (In Russ.).
11. Li L., Wu K., Liu Y. et al. Angiographic evaluation of the internal iliac artery branch in pelvic tumour patients: diagnostic performance of multislice computed tomography angiography. *Oncol Lett* 2019;17(5):4305–12. DOI: 10.3892/ol.2019.10084
12. Mulhall J., Ahmed A., Parker M., Mohideen N. The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer. *J Sex Med* 2005;2(3):432–7. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2005.20362.x
13. Henry B.M., Pękala P.A., Vikse J. et al. Variations in the arterial blood supply to the penis and the accessory pudendal artery: a meta-analysis and review of implications in radical prostatectomy. *J Urol* 2017;198(2):345–53. DOI: 10.1016/j.juro.2017.01.080
14. Langen K.M., Willoughby T.R., Meeks S.L. et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1084–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.054
15. Cuccia F., Mazzola R., Nicosia L. et al. Impact of hydrogel peri-rectal spacer insertion on prostate gland intra-fraction motion during 1.5 T MR-guided stereotactic body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2020;15(1):178. DOI: 10.1186/s13014-020-01622-3
16. Sato H., Kato T., Motoyanagi T. et al. Preliminary analysis of prostate positional displacement using hydrogel spacer during the course of proton therapy for prostate cancer. *J Radiat Res* 2021;62(2):294–9. DOI: 10.1093/jrr/rraa115
17. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В. и др. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современный взгляд на патогенез. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2021;102(1):66–74. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74
Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V. et al. Radiation-induced erectile dysfunction in prostate cancer patients: up-to-date view on pathogenesis. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021;102(1):66–74. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-1-66-74
18. Teunissen F.R., van der Voort van Zyp J.R.N., Wörtel R.C. Advances in erectile function-preserving radiotherapy for prostate cancer. *J Sex Med* 2023;20(2):121–3. DOI: 10.1093/jsxmed/qdac015
19. Lei Y., Wang T., Roper J. et al. Automatic segmentation of neurovascular bundle on MRI using deep learning based topological modulated network. *Med Phys* 2023;50(9):5479–88. DOI: 10.1002/mp.16378
20. Teunissen F.R., Wörtel R.C., Hes J. et al. Adaptive magnetic resonance-guided neurovascular-sparing radiotherapy for preservation of erectile function in prostate cancer patients. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2021;20:5–10. DOI: 10.1016/j.phro.2021.09.002
21. Teunissen F.R., van der Voort van Zyp J.R.N., Verkooijen H.M., Wörtel R.C. Neurovascular-sparing MR-guided adaptive radiotherapy in prostate cancer; defining the potential population for erectile function-sparing treatment. *J Sex Med* 2022;19(7):1196–200. DOI: 10.1016/j.jsxm.2022.04.006
22. Hwang M.E., Mayeda M., Shaish H. et al. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostatic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function. *Br J Radiol* 2021;94(1119):20200433. DOI: 10.1259/bjr.20200433

23. Alsaid B., Bessedé T., Diallo D. et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into *corpora cavernosa* and *corpus spongiosum* components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2011;59(6):902–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.031
24. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J. et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(1):e7–15. DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008
25. Гайворонский И.В., Мазуренко Р.Г. Источники кровоснабжения полового члена и их анастомозы. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2012;11(2):109–15.
- Gayvoronsky I.V., Mazyrenko R.G. Sources of penis blood supply and their anastomoses. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Vestnik of Saint Petersburg University* 2012;11(2):109–15. (In Russ.).
26. 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

Вклад авторов

Р.В. Новиков: идея исследования, написание текста статьи, научное руководство исследованием;
Г.А. Лясович, В.К. Карандашов: сбор материала, статистическая обработка материала;
О.И. Пономарева: разработка протокола МРТ-топометрии, сбор материала;
И.А. Буровик, В.В. Протошак, С.Н. Новиков: редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
С.А. Тятков, А.В. Кулиш: сбор материала.

Authors' contributions

R.V. Novikov: study idea, article writing, scientific supervision;
G.A. Lyasovich, V.K. Karandashov: data accumulation, statistical processing of the material;
O.I. Ponomareva: development of MRI topometry protocol, data accumulation;
I.A. Burovik, V.V. Protoshchak, S.N. Novikov: article editing, literature review;
S.A. Tyatkov, A.V. Kulish: data accumulation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
Г.А. Лясович / G.A. Lyasovich: <https://orcid.org/0009-0008-3066-5624>
О.И. Пономарева / O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>
В.К. Карандашов / V.K. Karandashov: <https://orcid.org/0009-0001-5155-9491>
И.А. Буровик / I.A. Burovik: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>
С.А. Тятков / S.A. Tyatkov: <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>
А.В. Кулиш / A.V. Kulish: <https://orcid.org/0000-0001-8274-4967>
В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>
С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

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

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

Статья поступила: 28.03.2024. **Принята к публикации:** 03.11.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 28.03.2024. **Accepted for publication:** 03.11.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Прогностическое значение герминальных мутаций генов гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с первичным метастатическим раком предстательной железы

А.И. Мурадханов¹, Е.С. Сиявская², А.И. Ролевич¹, Р.И. Гончарова², Н.Е. Евсеев¹, В.А. Захарова¹,
М.П. Смаль², М.Л. Пармон¹, С.А. Семенов¹, С.А. Красный¹, С.Л. Поляков¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минск, аг. Лесной, 66, корп. 7;

²ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»; Республика Беларусь, 220072 Минск, ул. Академическая, 27

Контакты: Антон Игоревич Мурадханов antonmuradkhanau@gmail.com

Введение. В последнее время в качестве перспективных прогностических и предиктивных маркеров рака предстательной железы рассматриваются наследственные и соматические дефекты в генах гомологичной рекомбинации (ГГР) ДНК. Несмотря на растущую доказательную базу прогностической значимости данных биомаркеров, последние не учитываются в стандартных прогностических классификациях первичного гормоночувствительного метастатического рака предстательной железы (мРПЖ).

Цель исследования – оценка частоты герминальных мутаций ГГР ДНК в белорусской популяции пациентов с первичным мРПЖ, а также определение прогностического значения данного биомаркера в отношении отдаленных результатов лечения мРПЖ.

Материалы и методы. В исследование вошли 97 пациентов с первичным мРПЖ в возрасте от 45 до 88 лет (медиана 66 лет), которым был определен мутационный статус ГГР ДНК по образцу венозной крови. Для генетического анализа использовали секвенирование нового поколения. Все пациенты получали стандартное начальное лечение с использованием андрогенной депривации и химиотерапии доцетакселом. Проведены моно- и мультивариантный регрессионные анализы Кокса в отношении общей выживаемости (ОВ) с основными прогностическими факторами, а также генетическим статусом. На основании показателей отношения рисков сформированы прогностические группы.

Результаты. Патогенные герминальные мутации ГГР ДНК выявлены у 16 (16,5 %) пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 9–24 %). Медиана ОВ и выживаемости до прогрессирования в общей группе составила 31 мес (95 % ДИ 25–38 мес) и 15 мес (95 % ДИ 10–19 мес) соответственно. При проведении мультивариантного анализа с пошаговым исключением в финальной модели остались 2 независимых прогностических фактора: мутационный статус в ГГР ДНК ($p = 0,028$) и уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) ($p \leq 0,001$). В зависимости от уровня ЩФ до начала лечения и мутационного статуса ГГР ДНК пациенты распределены на группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом с медианой ОВ 46, 31 и 18 мес соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. У пациентов с первичным мРПЖ частота выявления герминальных мутаций ГГР ДНК составила 16,5 %. В мультивариантном анализе мутации ГГР ДНК обладали статистически значимой ассоциацией с ОВ. Разработана прогностическая классификация, позволяющая распределить пациентов с первичным мРПЖ на 3 прогностические группы в зависимости от уровня ЩФ до начала лечения и мутационного статуса ГГР ДНК.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, герминальная мутация, ген репарации ДНК, прогнозирование результатов лечения, молекулярно-генетический анализ

Для цитирования: Мурадханов А.И., Сиявская Е.С., Ролевич А.И. и др. Прогностическое значение герминальных мутаций генов гомологичной рекомбинации ДНК у пациентов с первичным метастатическим раком предстательной железы. Онкоурология 2024;20(4):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-44-54>

Prognostic significance of germline mutations in DNA homologous recombination repair genes in patients with primary metastatic prostate cancer

A.I. Muradkhanau¹, E.S. Sinyavskaya², A.I. Rolevich¹, R.I. Goncharova², N.E. Evseev¹, V.A. Zakharova¹, M.P. SmaP,
M.L. Parmon¹, S.A. Semenov¹, S.A. Krasny¹, S.L. Polyakov¹

¹N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; Build. 7, 66 Lesnoy, Minsk 223040, Republic of Belarus;

²Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus; 27 Akademicheskaya St., Minsk 220072, Republic of Belarus

Contacts: Anton Igorevich Muradkhanau antonmuradkhanau@gmail.com

Background. Since recently, hereditary and somatic defects in DNA homologous recombination repair (HHR) genes have been considered as promising prognostic and predictive markers for prostate cancer. However, despite the growing evidence of their prognostic significance, these biomarkers are not included in the standard prognostic classifications for primary hormone-sensitive metastatic prostate cancer (mPCa).

Aim. To assess the frequency of germline HHR DNA mutations in the Belarusian population of patients with primary mPCa and to evaluate the prognostic significance of this biomarker for long-term mPCa treatment outcomes.

Materials and methods. The study included 97 patients with primary mPCa, aged between 45 and 88 years (median age 66 years) who had their HHR DNA mutation status determined from venous blood samples. Next-generation sequencing was used for genetic analysis. All patients received standard initial treatment including androgen deprivation and docetaxel chemotherapy. Cox univariate and multivariate regression analyses were conducted for major prognostic factors and genetic status and overall survival (OS) as the endpoint. The total cohort was split into three prognostic groups.

Results. Pathogenic germline HHR DNA mutations were found in 16 patients (16.5 %; 95 % CI 9–24 %). The median OS and progression-free survival in the overall group were 31 months (95 % CI 25–38 months) and 15 months (95 % CI 10–19 months), respectively. In the multivariate analysis with stepwise exclusion, the final model included two independent prognostic factors: HHR DNA mutation status ($p = 0.028$) and alkaline phosphatase (ALP) level ($p < 0.001$). Based on pre-treatment ALP levels and HHR DNA mutation status, patients were categorized into groups with favorable, intermediate, and unfavorable prognosis, with median OS of 46 months, 31 months, and 18 months, respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion. In patients with primary mPCa, the frequency of germline HHR DNA mutations was 16.5 %. In the multivariate analysis, HHR DNA mutations statistically significantly correlated with OS. We developed prognostic classification of primary mPCa based on pre-treatment ALP levels and HHR DNA mutation status.

Keywords: metastatic prostate cancer, germline mutation, DNA repair gene, treatment outcome prediction, molecular genetic analysis

For citation: Muradkhanau A.I., Sinyavskaya E.S., Rolevich A.I. et al. Prognostic significance of germline mutations in DNA homologous recombination repair genes in patients with primary metastatic prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):44–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-44-54>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин во всем мире. По данным белорусского канцер-регистра, уровень заболеваемости РПЖ в стране находится на 1-м месте, опережая рак легкого [1]. Основными факторами риска развития РПЖ являются пожилой возраст, африканское происхождение (темный цвет кожи) и наследственная предрасположенность [2].

Влияние семейной истории (генетической предрасположенности) на риск возникновения РПЖ известно достаточно давно [3]. Показано, что мужчины, родственники которых болели РПЖ (особенно, если данное заболевание выявлено в относительно молодом

возрасте (до 60 лет)), имеют более высокий риск развития РПЖ. Полагают, что наследственный РПЖ составляет 5–10 % всех зарегистрированных случаев заболевания. Часть наследственного РПЖ обусловлена мутациями высокопенетрантных генов, к которым относятся гены-супрессоры опухолевого роста (*HOXB13*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*). При наличии мутаций в этих генах риск развития РПЖ у человека увеличивается в 3–20 раз по сравнению с общепопуляционным риском. С другой стороны, часть наследственного РПЖ обусловлена мутациями низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов более чем в 160 генах [4, 5]. Мутации генов с высокой пенетрантностью встречаются относительно редко, но при этом они значительно увеличивают риск развития заболевания у индиви-

дуума, в то время как полиморфные варианты генов с низкой пенетрантностью обладают относительно высокой частотой встречаемости, но вносят небольшой вклад в структуру предрасположенности к РПЖ.

В настоящее время в качестве перспективных прогностических и предиктивных маркеров метастатического РПЖ (мРПЖ) рассматриваются наследственные и соматические мутации генов репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Частота герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации (ГПР) ДНК при мРПЖ в странах Европы составляет около 12 % [6], причем наиболее частыми и изученными мишенями аберраций являются гены *BRCA1/2*, *ATM* и *CHEK2*. Так, мутации гена *BRCA2* обуславливают 1,2–1,8 % всех случаев РПЖ. Для носителей герминальных мутаций гена *BRCA2* относительный риск развития РПЖ повышается в 2,5–8,6 раза по сравнению с носителями. Для носителей патогенных вариантов *BRCA2* риск возникновения РПЖ в возрасте 80 лет составляет 19–61 %, а для носителей патогенных вариантов гена *BRCA1* находится в диапазоне 7–26 % [7].

Кроме этого, было выявлено, что наследственные (герминальные) и приобретенные (соматические) дефекты ГПР ДНК не только увеличивают риск развития рака, но и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания и плохим ответом на системную химиотерапию [8, 9]. В ряде работ было показано негативное влияние герминальных мутаций гена *BRCA2* и других ГПР на ответ у пациентов на стандартную химиотерапию, опухолевоспецифическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [10–12].

Тем не менее, несмотря на растущую доказательную базу прогностической значимости мутаций ГПР ДНК у пациентов с первичным мРПЖ, современные прогностические классификации не учитывают мутационный статус. Включение данных показателей может повысить эффективность прогнозирования отдаленных результатов лечения пациентов данной категории, что может повлиять на выбор лечебной тактики. Кроме того, в нашей стране частота носительства герминальных мутаций ГПР остается малоизученной, так как подобные исследования ранее не проводились.

Цель исследования — оценка частоты герминальных мутаций ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) в белорусской популяции пациентов с первичным мРПЖ, а также разработка прогностической классификации с включением данного биомаркера.

Материалы и методы

В исследование последовательно включались все пациенты с гистологически верифицированным первичным мРПЖ, обратившиеся за медицинской помощью в наше учреждение с апреля 2020 г. по май 2023 г.

Пациентам проводили стандартное обследование, включавшее сбор болезнеспособного анамнеза, оценку болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале и общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака), физикальное обследование с оценкой клинической местной распространенности опухоли (категория сТ). Выполняли лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, определение уровня простатического специфического антигена до начала лечения), забор образца венозной крови в целях выделения тотальной ДНК для последующего определения герминальных мутаций ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*).

Анализ мутационного статуса отобранной панели генов (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) осуществляли посредством высокопроизводительного секвенирования в режиме парных прочтений в формате кластерного секвенирования на приборе MiSeq (Illumina). Подготовку библиотек выполняли в соответствии с протоколом производителя. Полученные fastq-файлы анализировали с помощью платформы Galaxy; vcf-файлы аннотировались на онлайн-платформе ANNOVAR.

Пациенты были включены в исследования при наличии гистологического подтверждения типичной аденокарциномы. Степень гистологической злокачественности оценивали в соответствии с рекомендациями, принятыми на согласительной конференции ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологических патологов) 2014 г. Всем пациентам проводили компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и таза, а также остеосцинтиграфию. После анализа локализации метастазов пациенты были распределены на 3 категории в соответствии с классификацией TNM: M1a — метастазы в нерегионарных лимфатических узлах, M1b — метастазы в костях скелета с наличием метастазов в нерегионарных лимфатических узлах или без них, M1c — другие локализации метастазов вместе с метастазами в костях скелета или без них. Всем пациентам было назначено стандартное лечение, включавшее андрогендепривационную терапию и химиотерапию доцетакселом.

При оценке результатов лечения за общую выживаемость (ОВ) принимали время от включения в исследование до смерти от любых причин или даты последнего контроля. За ВБП принимали интервал от включения в исследование до диагностики кастрационной резистентности или смерти от любых причин, если прогрессирование до этой даты не было зафиксировано. Выживаемость вычисляли по методу Каплана–Майера с оценкой медианы выживаемости и ее 95 % доверительных интервалов (ДИ).

Для оценки прогностического значения генетического статуса в отношении ОВ, а также клинико-лабораторных и морфологических факторов выполняли моновариантный анализ со всеми потенциальными прогностическими факторами с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Для каждого показателя вычисляли отношение рисков, его 95 % ДИ и критерий *p*. В дальнейшем факторы с уровнем значимости 5 % и менее, а также молекулярно-генетический статус были отобраны для мультивариантного анализа. С учетом малого числа событий (40 смертей) и большого количества значимых факторов в мультивариантном анализе использовали метод пошагового исключения переменных.

По результатам мультивариантного анализа всем уровням факторов, имеющим независимое прогностическое значение, присвоены весовые значения в соответствии с показателями отношений рисков (Exp(b)). В зависимости от результирующих сумм весовых значений факторов для каждого пациента все пациенты были распределены на 3 группы: с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом. В зависимости от прогноза была оценена ОВ; статистическая значимость различий в выживаемости оценена с использованием *log-rank*-теста.

Результаты

В исследование первично вошли 100 пациентов, соответствующие критериям включения. Возраст пациентов варьировал от 45 до 88 лет (медиана возраста

66 лет). Молекулярно-генетический статус ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) удалось оценить у 97 (97 %) пациентов.

У 16 из 97 пациентов выявлены патогенные мутации ГПР, что составило 16,5 % (95 % ДИ 9,0–24,0 %): у 9 (9,3 %) пациентов обнаружили патогенные мутации гена *CHEK2*; у 3 (3,1 %) – патогенные мутации гена *BRCA2*; у 2 (2,1 %) – патогенные мутации гена *ATM*; у 1 (1,0 %) – патогенную мутацию гена *BRCA1*; у 1 (1,0 %) – патогенную мутацию гена *PALB2*.

Клинико-морфологическая характеристика 97 пациентов в зависимости от мутационного статуса представлена в табл. 1. Были выявлены статистически значимые различия в группах пациентов с мутациями ГПР ДНК и без них по возрасту и степени местной распространенности (категория сТ). Так, пациенты с герминальными мутациями ГПР ДНК были старше, и у них чаще выявлялась степень местной распространенности Т4, чем у пациентов без мутаций (75 % против 33 %). По остальным показателям статистически значимых различий не выявлено.

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 26,3 мес (95 % ДИ 20,3–32,3 мес). За этот период умерли 40 (41 %) пациентов, прогрессирование зарегистрировано у 59 (62 %) пациентов. Медиана ОВ и 2-летняя ОВ в общей группе составили 31 мес (95 % ДИ 25–38 мес) и 60 % (95 % ДИ 49–72 %) соответственно. Медиана ВБП составила 15 мес (95 % ДИ 10–19 мес), 2-летняя ВБП – 36 % (95 % ДИ 24–48 %) (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса

Table 1. Characteristics of patients depending on the mutation status

Характеристика Characteristic	Всего Total	Без герминальных мутаций ГПР Without germline HHR mutations	С герминальными мутациями ГПР With germline HHR mutations	<i>p</i>
Возраст, лет: медиана (квартили) Age, years: median (quartiles)	66 (60; 71)	66 (60; 70)	69 (64; 80)	0,016
Возраст, <i>n</i> (%): Age, <i>n</i> (%):				0,17
<65 лет <65 years	42 (43)	38 (47)	4 (25)	
≥65 лет ≥65 years	55 (57)	43 (53)	12 (75)	
Уровень ПСА, нг/мл: медиана (квартили) PSA level, ng/ml: median (quartiles)	222 (67; 1074)	191 (53; 983)	525 (104; 1132)	0,25
Уровень ПСА, <i>n</i> (%): PSA level, <i>n</i> (%):				0,26
<200 нг/мл <200 mg/mL	47 (48)	42 (52)	5 (31)	
>200 нг/мл >200 ng/mL	49 (51)	39 (48)	10 (63)	

Характеристика Characteristic	Всего Total	Без герминальных мутаций ГГР Without germline HHR mutations	С герминальными мутациями ГГР With germline HHR mutations	<i>p</i>
Группа дифференцировки по ISUP, <i>n</i> (%): ISUP grade group, <i>n</i> (%):				
<4	22 (23)	19 (23)	3 (19)	1,09
≥4	70 (72)	60 (74)	10 (63)	
нет данных no data:	5 (5)	2 (3)	3 (19)	
Категория сT, <i>n</i> (%): сT category, <i>n</i> (%):				
T2–3	58 (60)	54 (67)	4 (25)	0,004
T4	39 (40)	27 (33)	12 (75)	
Категория сN, <i>n</i> (%): сN category, <i>n</i> (%):				
N0	25 (26)	23 (28)	2 (13)	0,34
N1	69 (71)	56 (69)	13 (81)	
Категория M, <i>n</i> (%): M category, <i>n</i> (%):				
M1a	6 (6)	5 (6)	1 (6)	1,0
M1b	83 (86)	69 (85)	14 (88)	
M1c	8 (8)	7 (9)	1 (6)	
ECOG PS, <i>n</i> (%):				
0–1	80 (82)	66 (81)	14 (88)	0,73
2–3	17 (18)	15 (19)	2 (13)	
Оценка степени болевого синдрома, баллы: медиана (квартили) Pain scores, points: median (quartiles)	2 (0; 5)	2 (0; 5)	0 (0; 4)	0,105
Боли, <i>n</i> (%): Pain, <i>n</i> (%):				
нет/слабые no/mild	59 (61)	47 (58)	12 (75)	0,28
умеренные/выраженные moderate/severe	36 (37)	32 (40)	4 (25)	
ЛДГ, Е/л, медиана (квартили) LDH, U/L, median (quartiles)	214 (177; 271)	219 (174; 269)	204 (183; 309)	0,94
ЛДГ, <i>n</i> (%): LDH, <i>n</i> (%):				
≤ВГН ≤ULN	62 (64)	52 (64)	10 (63)	1,0
>ВГН >ULN	31 (32)	26 (32)	5 (32)	
нет данных no data	4 (4)	3 (4)	1 (5)	
ЩФ, Е/л, медиана (квартили) ALP, U/L, median (quartiles)	139 (88; 392)	168 (85; 513)	127 (89; 225)	0,54
ЩФ, <i>n</i> (%): ALP, <i>n</i> (%):				
≤ВГН ≤ULN	41 (43)	34 (43)	7 (44)	1,0
>ВГН >ULN	54 (57)	45 (57)	9 (56)	

Окончание табл. 1
 End of table 1

Характеристика Characteristic	Всего Total	Без герминальных мутаций ГПР Without germline HHR mutations	С герминальными мутациями ГПР With germline HHR mutations	<i>p</i>
Уровень гемоглобина, г/л: медиана (квартили) Hemoglobin level, g/L: median (quartiles)	135 (113; 148)	135 (113; 147)	135 (106; 153)	0,86
Гемоглобин, <i>n</i> (%): Hemoglobin, <i>n</i> (%):				
≥НГН	47 (48)	39 (48)	8 (50)	1,0
≥LLN	44 (45)	36 (44)	8 (50)	
<НГН	6 (7)	6 (8)	0 (0)	
<LLN				
нет данных no data				

Примечание. ГПР – гены гомологичной рекомбинации; ПСА – простатический специфический антиген; ISUP – Международное общество урологических патологов; ECOG PS – общее состояние по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы; НГН – нижняя граница нормы.

Note. HHR – homologous recombination repair genes; PSA – prostate-specific antigen; ISUP – International Society of Urological Pathology; ECOG PS – performance status according to the scale of the Eastern Cooperative Oncology Group; LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; ULN – the upper limit of the norm; LLN – the lower limit of the norm.

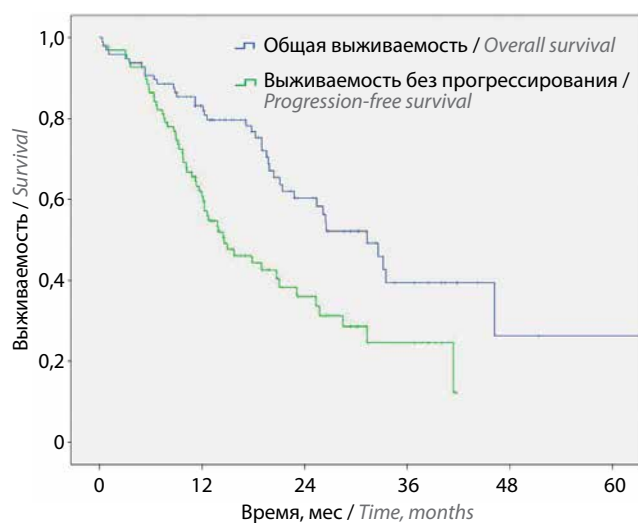


Рис. 1. Графики общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов в общей когорте

Fig. 1. Overall survival and progression-free survival plots in the total cohort

По проведенному моновариантному анализу относительно влияния зависимых факторов на ОВ отмечалась статистически значимая ассоциация общего состояния по системе ECOG, повышенных уровней лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы (ЩФ)

и пониженного уровня гемоглобина с риском смерти от любых причин (табл. 2).

При проведении мультивариантного анализа с первоначальным включением всех статистически значимых факторов, а также мутационного статуса в ГПР ДНК и поэтапным их исключением (регрессионный анализ Кокса) в финальной модели остались 2 независимых прогностических фактора: мутационный статус в ГПР ДНК ($p = 0,028$) и уровень ЩФ ($p < 0,001$) (табл. 3).

Фактору наличия герминальных мутаций ГПР ДНК и уровню ЩФ от 1 до 5 верхних границ нормы присвоен весовой коэффициент 1, а уровню ЩФ более 5 верхних границ нормы присвоен весовой коэффициент 5. Коэффициенты были суммированы для каждого пациента. В дальнейшем пациенты без факторов риска отнесены к группе благоприятного прогноза, пациенты с 1–2 весовыми баллами – к группе промежуточного прогноза, пациенты с 5 и более весовыми баллами – к группе неблагоприятного прогноза. Таким образом, к благоприятному, промежуточному и неблагоприятному прогнозу отнесены 34 (35%), 47 (49%) и 14 (14%) пациентов соответственно. Показатели ОВ в группах различались с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,0001$) (рис. 2). Медиана ОВ в 3 группах составила 46 мес (95% ДИ 18–74 мес), 31 мес (95% ДИ 16–46 мес) и 18 мес (95% ДИ 10–26 мес) соответственно (табл. 4).

Таблица 2. Результаты моновариантного регрессионного анализа Кокса по оценке влияния различных факторов на общую выживаемость
 Table 2. The results of a univariant Cox regression analysis to evaluate the effect of various factors on overall survival

Показатель Parameter	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Наличие/отсутствие мутаций ГПР Mutation/no HHR mutation	1,73 (0,84–3,55)	0,14
Возраст, 1 год Age, 1 year	0,95 (0,50 –1,82)	0,88
GG ≥4/<4	0,66 (0,32 –1,38)	0,27
Категория cT4/cT2–3 Category cT4/cT2–3	1,61 (0,84–3,08)	0,15
Категория N1/N0 Category N1/N0	0,98 (0,48–2,03)	0,96
Критерий М: M category:	–	0,51
M1a	1,0	–
M1b/M1a	2,10 (0,50–8,84)	0,31
M1c/M1a	2,84 (0,46–17,4)	0,26
ECOG PS 2–3/0–1	2,25 (1,11–4,53)	0,024
Уровень простатического специфического антигена >200/<200 нг/мл Prostate-specific antigen level >200/<200 ng/mL	1,25 (0,66–2,37)	0,50
Умеренная и выраженная боль/нет или слабая боль Moderate and severe pain/no or mild pain	1,72 (0,89–3,31)	0,11
Уровень ЛДГ ≤ВГН/>ВГН LDH level ≤ULN/>ULN	2,56 (1,34–4,90)	0,0043
Уровень ЛДГ: LDH level:	–	0,010
≤ВГН ≤ULN	1,0	–
1–2 × ВГН 1–2 × ULN	2,25 (1,08–4,68)	0,030
>2 × ВГН >2 × ULN	3,40 (1,40–8,22)	0,0067
Уровень ЩФ: ALP level:	–	0,0009
≤ВГН ≤ULN	1,0	–
1–5 × ВГН 1–5 × ULN	1,93 (0,91–4,09)	0,088
>5 × ВГН >5 × ULN	5,15 (2,19–12,1)	0,0002
Уровень гемоглобина: Hemoglobin level:	–	0,0005
≥НГН ≥LLN	1,0	–
<НГН, но ≥100 г/л <LLN, but ≥100 g/L	0,89 (0,40–1,97)	0,77
<100 г/л <100 g/L	3,99 (1,83–8,70)	0,0005

Примечание. ГПР – гены гомологичной рекомбинации; ДИ – доверительный интервал; GG – группа дифференцировки; ECOG PS – общее состояние по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы; НГН – нижняя граница нормы.

Note. HHR – homologous recombination repair genes; CI – confidence interval; GG – Grade Group; ECOG PS – performance status according to the scale of the Eastern Cooperative Oncology Group; LDH – lactate dehydrogenase; ALP – alkaline phosphatase; ULN – the upper limit of the norm; LLN – the lower limit of the norm.

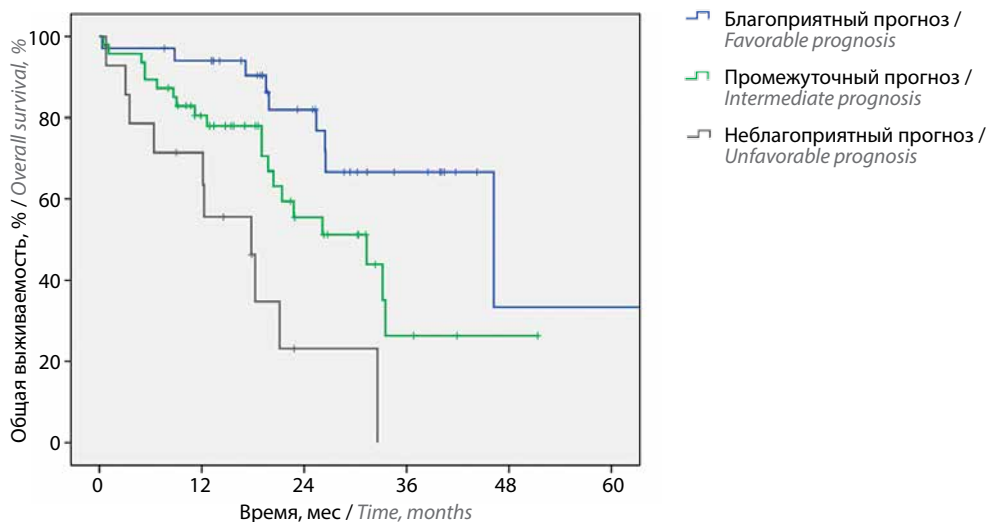


Рис. 2. Графики общей выживаемости пациентов в зависимости от принадлежности к прогностической группе
 Fig. 2. Overall survival plots depending on the prognostic group

Таблица 4. Показатели общей выживаемости в зависимости от предложенных прогностических групп
 Table 4. Overall survival rates depending on the proposed prognostic groups

Прогностическая группа Prognostic group	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Количество событий, n (%) Number of events, n (%)	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, months (95 % CI)	Двухлетняя ОВ, % (95 % ДИ) Two-year OS rate, % (95 % CI)
Благоприятный прогноз Favorable prognosis	34 (35)	9 (26)	46 (18–74)	82 (67–97)
Промежуточный прогноз Intermediate prognosis	47 (49)	20 (43)	31 (16–46)	55 (38–73)
Неблагоприятный прогноз Unfavorable prognosis	14 (14)	10 (71)	18 (10–26)	23 (0–50)
Нет данных No data	2 (2)	1 (50)	–	–
Всего Total	97 (100)	40 (41)	31 (25–38)	60 (49–72)

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал.
 Note. OS – overall survival; CI – confidence interval.

Обсуждение

В нашем исследовании мутации ГПР ДНК были выявлены у 16,5 % пациентов с первичным мРПЖ. При этом наиболее часто встречались патогенные мутации гена *CHEK2* (9,3 %), в то время как мутации гена *BRCA2* наблюдались только в 3,1 % случаев. Таким образом, полученные результаты не совсем согласуются с данными других работ, в которых наиболее часто выявлялась мутация в генах *BRCA2* (табл. 5).

Так, в исследовании С.С. Pritchard и соавт. проанализированы данные 692 мужчин с документально подтвержденным мРПЖ, которые были отобраны не по семейному

анамнезу рака или возрасту на момент постановки диагноза. В общей сложности у 82 (11,8 %) пациентов были выявлены 84 патогенные мутации в 16 генах ГПР ДНК, включая *BRCA2* (5,3 %), *ATM* (1,6 %), *CHEK2* (1,9 %), *BRCA1* (0,9 %), *RAD51D* (0,4 %) и *PALB2* (0,4 %) [6].

В исследовании W. Abida и соавт. были проанализированы данные 221 мужчины на наличие патогенных герминальных или соматических мутаций генов репарации ДНК. У 42 мужчин (19 % от общего числа) были выявлены патогенные герминальные мутации генов репарации ДНК: *BRCA2* (9 %), *CHEK2* (4 %), *ATM* (2 %), *BRCA1* (1 %) [13].

Таблица 5. Сравнение частоты герминальных мутаций ГПР ДНК у пациентов с РПЖ в различных исследованиях
 Table 5. Comparison of the frequency of germline HHR DNA mutations in patients with prostate cancer in various studies

Критерий Criteria	С.С. Pritchard и соавт. [6] C.C. Pritchard et al. [6]	W. Abida и соавт. [13] W. Abida et al. [13]	Е. Castro и соавт. [14] E. Castro et al. [14]	Настоящее исследование The present study
Число пациентов Number of patients	692	221	419	97
Категория пациентов Patient's category	мРПЖ mPCa	мРПЖ и нмРПЖ mPCa and nmPCa	мКРРПЖ mCRPC	мГЧРПЖ mHSPC
Частота герминальных мутаций ГПР, %: Germline HRR mutation rate, %:				
<i>BRCA2</i>	11,8	19	16	16,5
<i>BRCA1</i>	5,3	9	3,3	3,1
<i>CHEK2</i>	0,9	1	0,9	1,0
<i>ATM</i>	1,9	4	0	9,3
<i>ATM</i>	1,6	2	1,9	2,1
<i>PALB2</i>	0,4	<1	0	1,0

Примечание. ГПР – гены гомологичной рекомбинации; РПЖ – рак предстательной железы; мРПЖ – метастатический рак предстательной железы; нмРПЖ – неметастатический рак предстательной железы; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; мГЧРПЖ – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы.

Note. HHR – homologous recombination repair genes; PCa – prostate cancer; mPCa – metastatic prostate cancer; nmPCa – nonmetastatic prostate cancer; mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

В 2019 г. Е. Castro и соавт. опубликовали результаты исследования PROREPAIR-B, в которое в период с января 2013 г. по апрель 2016 г. были включены 419 пациентов с кастрационно-резистентным мРПЖ. В общей когорте пациентов выявили 68 (16,2 %) носителей мутаций, в том числе 14 (6,2 %) с мутацией *BRCA2*, 8 с мутацией *ATM*, 4 с мутацией *BRCA1*. Распространенность мутаций *ATM/BRCA1/BRCA2* оказалась значительно выше у пациентов в исследуемой когорте, чем в целом в испанской популяции (6,2 % против 0,7 %; $p < 0,001$). Среднее время от начала андрогендепривационной терапии у пациентов с мРПЖ до развития кастрационной резистентности было статистически значимо меньше у пациентов с мутациями по сравнению с пациентами без мутаций (22,8 мес против 28,4 мес), особенно у пациентов с мутациями в гене *BRCA2* (22,8 мес против 13,2 мес; $p = 0,048$) [14].

В нашем исследовании некоторым лимитирующим фактором послужила относительно небольшая выборка пациентов, тем не менее отмеченный феномен относительно частой встречаемости мутации *CHEK2* может быть связан с особенностями изучаемой популяции пациентов.

Тем не менее нами выявлены важные клинические различия в прогнозе в зависимости от наличия или отсутствия патогенных герминальных мутаций ГПР ДНК. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Например, по результатам исследования Е. Castro и соавт. медиана выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-рези-

стентным РПЖ в зависимости от наличия мутации гена *BRCA2* составляла 33,2 и 17,4 мес соответственно. Наличие мутации гена *BRCA2* увеличивало риск смерти в 2,1 раза (95 % ДИ 1,07–4,1, $p = 0,026$) [14].

В метаанализе, включившем результаты 10 исследований, изучались показатели ОВ и опухолевоспецифической выживаемости у 525 носителей мутаций гена *BRCA2* и у 8463 пациентов контрольной группы. У носителей мутаций гена *BRCA2* наблюдались статистически значимо более низкие показатели ОВ и опухолевоспецифической выживаемости, при этом отношение рисков составило 2,53 (95 % ДИ 2,10–3,06; $p < 0,001$) и 2,21 (95 % ДИ 1,64–2,99; $p < 0,001$) соответственно [15].

В другом метаанализе было подтверждено неблагоприятное прогностическое значение мутации гена *BRCA2*, однако при аналогичном анализе мутации *BRCA1* различий в прогнозе не наблюдалось [16].

Несмотря на то что в связи с небольшим числом пациентов мы не смогли проанализировать прогностическую роль отдельных мутаций, по результатам мультивариантного анализа с поправкой на уровень ЩФ наличие любой патогенной герминальной мутации в ГПР ДНК увеличивало риск смерти в 2,31 раза по сравнению с группой пациентов, у которых данного биомаркера обнаружено не было. Далее в зависимости от наличия или отсутствия мутаций ГПР и уровня ЩФ пациенты были распределены на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза с медианой ОВ 46, 31 и 18 мес соответственно ($p < 0,0001$).

Как известно, наиболее часто используемой в клинической практике прогностической классификацией мРПЖ является шкала CHAARTED, распределяющая пациентов на группы с малым и большим объемом метастатического поражения в зависимости от локализации и количества метастазов [17]. Однако использование данной классификации в нашей клинической практике играет небольшую роль в связи с тем, что около 90–95 % пациентов относятся к группе с синхронными метастазами большого объема. Таким образом, разработка схемы, которая бы дифференцировала по прогнозу эту подгруппу пациентов представляется актуальной задачей. Мы не обнаружили в доступной литературе аналогичных методов распределения пациентов с мРПЖ по прогнозу с включением мутационного статуса ГПР ДНК. Таким

образом, это первая и единственная прогностическая классификация, учитывающая генетический статус пациентов с мРПЖ.

Заключение

У пациентов с первичным мРПЖ частота выявления герминальных мутаций ГПР ДНК (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) составила 16,5 %, при этом чаще всего поражен ген *CHEK2* (9,3 %). В мультивариантном анализе с поправкой на уровень ЩФ мутации ГПР ДНК обладали статистически значимой ассоциацией с риском смерти от любых причин. Разработана прогностическая классификация, позволяющая распределить пациентов с первичным мРПЖ на 3 прогностические группы в зависимости от мутационного статуса ГПР ДНК и уровня ЩФ до начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра. Под ред. С.Л. Полякова. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2022. 280 с. Cancer in Belarus: figures and facts. Data analysis of the Belarusian Cancer Register: Eds.: S.L. Polyakov. Minsk: RNPC OMR im. N.N. Alexandrova, 2022. 280 p. (In Russ.).
2. Robinson B.D., Mosquera J.M., Ro Jar Y. et al. Precision molecular pathology of prostate cancer. *Mol Pathol Libr: Springer Cham*, 2018. Pp. 13–26.
3. Cheng H.H., Sokolova A.O., Schaeffer E.M. et al. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):515–21. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7307
4. Al Olama A.A., Kote-Jarai Z., Berndt S.I. et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103–9. DOI: 10.1038/ng.3094
5. Eeles R., Goh C., Castro E. et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18–31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266
6. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
7. Lecarpentier J., Silvestri V., Kuchenbaecker K.B. et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers using polygenic risk scores. *J Clin Oncol* 2017;35(10):2240–50. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4935
8. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.053
9. Warner E.W., Yip S.M., Chi K.N. et al. DNA repair defects in prostate cancer: impact for screening, prognostication and treatment. *BJU Int* 2018;123(5):769–76. DOI: 10.1111/bju.14576
10. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline *BRCA* mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882
11. Leongamornlert D., Saunders E., Dadaev T. et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 2014;110(6):1663–72. DOI: 10.1038/bjc.2014.30
12. Na R., Zheng S.L., Han M. et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71(5):740–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.033
13. Abida W., Armenia J., Gopalan A. et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00029. DOI: 10.1200/PO.17.00029
14. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/JCO.18.00358
15. Cui M., Gao X.S., Gu X. et al. *BRCA2* mutations should be screened early and routinely as markers of poor prognosis: evidence from 8,988 patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(25):40222–32. DOI: 10.18632/oncotarget.16712
16. Mok O.H., Alkushaym N., Fallatah S. et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019;79(8):880–95. DOI: 10.1002/pros.23795
17. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657

Вклад авторов

А.И. Мурадханов: получение данных для анализа, статистический анализ, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Е.С. Синявская, Р.И. Гончарова, М.П. Смаль: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
А.И. Ролевич: разработка дизайна исследования, статистический анализ, написание текста статьи, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Н.Е. Евсеев, В.А. Захарова, М.Л. Пармон, С.А. Семенов: получение данных для анализа;
С.А. Красный, С.Л. Поляков: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.I. Muradkhanau: obtaining data for analysis, statistical analysis, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
E.S. Sinyavskaya, R.I. Goncharova, M.P. Smal: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
A.I. Rolevich: developing the research design, statistical analysis, article writing, article editing, reviewing of publications of the article's theme;
N.E. Evseev, V.A. Zakharova, M.L. Parmon, S.A. Semenov: obtaining data for analysis;
S.A. Krasny, S.L. Polyakov: developing the research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID authors

А.И. Мурадханов / A.I. Muradkhanau: <https://orcid.org/0009-0006-5562-4963>
Е.С. Синявская / E.S. Sinyavskaya: <https://orcid.org/0009-0008-2707-4911>
А.И. Ролевич / A.I. Rolevich: <https://orcid.org/0000-0002-9811-6591>
Р.И. Гончарова / R.I. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-9326-7796>
В.А. Захарова / V.A. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-2050-9800>
М.П. Смаль / M.P. Smal: <https://orcid.org/0000-0002-1883-7154>
С.А. Семенов / S.A. Semenov: <https://orcid.org/0000-0001-5547-165X>
С.А. Красный / S.A. Krasny: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено за счет финансирования из Республиканского бюджета.

Funding. The work was carried out at the expense of financing from the Republican budget.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

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. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.

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

Метастазнаправленная терапия метакронных олигометастазов рака предстательной железы

А.В. Саркисян, П.В. Булычкин, А.В. Хачатурян, А.А. Куфелкина, Д.Д. Ладько

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

Контакты: Петр Владиславович Булычкин petrbulychkin@gmail.com

Введение. Основным методом лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) является лекарственная терапия (гормонотерапия, химиотерапия). Однако можно выделить особую категорию больных с олигометастатическим характером поражения, у которых потенциально рассматривается вопрос добавления локального метода лечения метакронных проявлений болезни.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных мГЧРПЖ.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное когортное исследование были включены больные с метакронными олигометастазами (≤ 5) в костях и нерегионарных лимфатических узлах мГЧРПЖ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Метастазнаправленная терапия подразумевала проведение стереотаксической лучевой терапии и подведение суммарной дозы 27–35 Гр (3–5 фракций). Первичная конечная точка – 6-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичные конечные точки – медиана БРВ, локальный контроль.

Результаты. С 2017 по 2023 г. лечение было проведено 38 больным с медианой периода наблюдения 18 (3–79) мес. Показатель 6-месячной БРВ составил 84,2 % с медианой БРВ 15 (3–62) мес, локальный контроль – 100 %.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия является многообещающим подходом к лечению больных с метакронными олигометастазами мГЧРПЖ, но для определения истинной роли и места в сценариях лечения больных данной категории требуется проведение исследований, в том числе рандомизированных III фазы.

Ключевые слова: метастазнаправленная терапия, метакронные олигометастазы, гормоночувствительный рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия

Для цитирования: Саркисян А.В., Булычкин П.В., Хачатурян А.В. и др. Метастазнаправленная терапия метакронных олигометастазов рака предстательной железы. Онкоурология 2024;20(4):55–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-55-59>

Metastasis-directed therapy for metachronous metastases of prostate cancer

A.V. Sarkisyan, P.V. Bulychkin, A.V. Khachaturyan, A.A. Kufelkina, D.D. Ladyko

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

Contacts: Petr Vladislavovich Bulychkin petrbulychkin@gmail.com

Background. The main method of treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is drug therapy (hormone therapy, chemotherapy). However, a special category of patients with oligometastatic lesions can be identified in which addition of local treatment of metachronous metastases can be considered.

Aim. To improve the results of treatment of patients with mHSPC.

Materials and methods. The prospective single-center cohort study included patients with metachronous mHSPC oligometastases (≤ 5) in the bones and nonregional lymph who were treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Metastasis-directed therapy consisted of stereotactic body radiation therapy with total dose of 27–35 Gy (3–5 fractions). The primary endpoint was 6-month recurrence-free survival (RFS), the secondary endpoints were median RFS and local control.

Results. Between 2017 and 2023, 38 patients were treated with median follow-up of 18 (3–79) months. Six-month RFS was 84.2 %, median RFS was 15 (3–62) months, local control was achieved in all 100 % of patients.

Conclusion. Stereotactic body radiation therapy is a promising approach to the treatment of patients with metachronous mHSPC oligometastases. However, determination of the true place and role of this method in treatment schemes for patients of this category requires further studies including randomized phase III trials.

Keywords: metastasis-directed therapy, metachronous oligometastases, hormone-sensitive prostate cancer, stereotactic radiation therapy

For citation: Sarkisyan A.V., Bulychkin P.V., Khachatryan A.V. et al. Metastasis-directed therapy for metachronous metastases of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):55–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-55-59>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Так, в 2012 г. распространенность РПЖ составляла 93,6 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. этот же показатель увеличился до 187,3 на 100 тыс. населения. При этом необходимо отметить, что, по данным за 2021 г., 38,6 % пациентов из всех больных с впервые установленным диагнозом имели местно-распространенный и диссеминированный характер поражения, т. е. исходно распространенные формы РПЖ (III–IV стадии) [1].

Основными методами лечения первичного РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Однако после проведенной локальной терапии возможно прогрессирование заболевания в виде метастатического характера распространения опухолевого процесса. В подобных ситуациях основными опциями лечения могут быть лекарственная терапия (гормональная терапия, химиотерапия), радиолигандная и паллиативная лучевая терапия [2].

Тем не менее улучшение качества лабораторной и инструментальной диагностики позволило чаще идентифицировать новое состояние — олигометастатическую болезнь, в рамках которой рассматривается вопрос метастазнаправленной терапии (МНТ), что потенциально может улучшить показатели опухолевоспецифической и общей выживаемости. Данное состояние впервые было описано в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum, оно подразумевает промежуточную клиническую ситуацию между локализованным процессом и метастатической болезнью. Концепция же противоопухолевого лечения олигометастатической болезни включает локальное (хирургическое, лучевое) лечение на выявленные единичные метастазы. Тем самым происходит уменьшение или полная регрессия опухолевой массы в организме, что инициирует определенные изменения в иммунной системе и может привести к более высокой противоопухолевой эффективности системного лечения [3].

Радиотерапия, в частности стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), в настоящий момент является логическим и максимально комфортным методом МНТ для больных с метакронными олигометастазами РПЖ.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ (мГЧРПЖ).

Материалы и методы

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведено когортное проспективное исследование, в которое были включены больные с метакронными олигометастазами гистологически верифицированного РПЖ. Критерии включения: гистологический вариант аденокарциномы предстательной железы, наличие в анамнезе локального лечения первичной опухоли предстательной железы (радикальная простатэктомия, лучевая терапия), наличие единичных (1–5) отдаленных метастазов, гормоночувствительный РПЖ, отсутствие висцеральных метастазов.

Всем больным при постановке диагноза выполнялся полный спектр лабораторно-инструментальной диагностики, включающий определение уровня общего простатического специфического антигена, проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -/ ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) и магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением органов малого таза. Тактику лечения больных определяли на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкоуролога, химиотерапевта, радиационного онколога и при необходимости врача-рентгенолога. СЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов с применением современных технологий лучевой терапии с модуляцией интенсивности в статическом варианте (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) или в ротационном варианте динамическими арками (Volume Modulated Arc Therapy, VMAT) до суммарной дозы (СД) 27–35 Гр за 3–5 фракций под ежедневным контролем визуализации (Image Guide Radiation Therapy, IGRT).

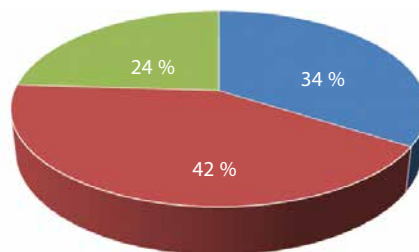
Первичной конечной точкой исследования был показатель 6-месячный безрецидивной выживаемости (БРВ). Вторичными конечными точками — медиана БРВ, локальный контроль.

Результаты

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с марта 2017 г. по декабрь 2023 г.

38 больным с метакронными олигометастазами гормоночувствительного РПЖ была проведена СЛТ в рамках МНТ. Общее количество пролеченных метастазов составило 74. Характеристики больных представлены в табл. 1.

Режим фракционирования с определением разовой и суммарной опухолецидных доз определялся коллегиально внутри отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в зависимости от размеров и топографической локализации метастазов. Так, режим лечения с разовой дозой (РД) 7 Гр до СД 28 Гр был применен у 13 (34 %) больных, режим с РД 7 Гр до СД 35 Гр – у 16 (42 %), режим с РД 9 Гр до СД 27 Гр – у 9 (24 %) (рис. 1).



■ 28 Гр (7 Гр/4 фракции) / 28 Gy (7 Gy/4 fractions)
 ■ 35 Гр (7 Гр/5 фракций) / 35 Gy (7 Gy/5 fractions)
 ■ 27 Гр (9 Гр/3 фракции) / 27 Gy (9 Gy/3 fractions)

Рис. 1. Распределение больных в зависимости от режима фракционирования курса стереотаксической лучевой терапии

Fig. 1. Distribution of patients per stereotactic radiation therapy fractionation regimens

Таблица 1. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики больных с метакронными олигометастазами гормоночувствительного рака предстательной железы

Table 1. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the patients with metachronous oligometastases of hormone-sensitive prostate cancer

Показатель Characteristic	Значение Value
T, n (%):	
T1	1 (2)
T2	9 (24)
T3	22 (58)
T4	6 (16)
N1	10 (26)
Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median baseline prostate-specific antigen level (range), ng/mL	17,6 (5–85)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
6	16 (43)
7	13 (34)
8–10	9 (23)
Предшествующее лечение, n (%): Previous treatment, n (%):	
радикальная простатэктомия radical prostatectomy	22 (58)
лучевая терапия radiotherapy	16 (42)
Медиана времени до развития метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы (диапазон), мес Median time to development of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (range), months	55 (3–191)
Локализация метакронных метастазов, n (%): Location of metachronous metastases, n (%):	
кости bones	22 (58)
лимфатические узлы lymph nodes	16 (42)
кости и лимфатические узлы bones and lymph nodes	11 (29)

Примеры графического изображения дозного распределения представлены на рис. 2.

Также необходимо отметить, что у 14 (39 %) больных СЛТ проводили в комбинации с гормональной

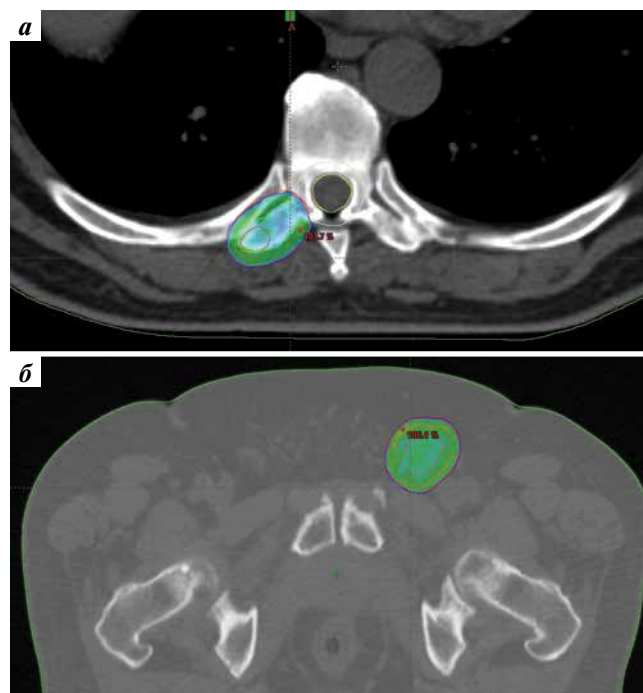


Рис. 2. Дозное распределение лечебного плана в аксиальной плоскости на метастаз: а – в правом поперечном отростке V грудного позвонка (заливкой зеленого цвета отмечена зона 95 % покрытия дозы на область метастатического очага в правом поперечном отростке V грудного позвонка (разовая доза 9 Гр, суммарная доза 27 Гр)); б – в левом паховом лимфатическом узле (заливкой зеленого цвета отмечена зона 95 % покрытия дозы на область метастатического очага в левом паховом лимфатическом узле (разовая доза 7 Гр, суммарная доза 35 Гр))
Fig. 2. Dose distribution of the treatment plan in the axial plane per metastasis: a – in the right transverse process of thoracic vertebra V (green filling shows 95 % dose coverage of the metastatic lesion in the right transverse process of thoracic vertebra V (single dose 9 Gy, total dose 27 Gy)); б – in the left inguinal lymph node (green filling shows 95 % dose coverage of the metastatic lesion in the left inguinal lymph node (single dose 7 Gy, total dose 35 Gy))

терапией (тактику определяли мультимодально с участием онкоуролога, радиационного онколога и химиотерапевта). Все больные получили лечение по запланированной программе без вынужденных перерывов.

Медиана периода наблюдения за больными с метастазами олигометастазами мГЧРПЖ после проведенной СЛТ составила 18 (3–79) мес. Показатель 6- и 12-месячной БРВ составил 84,2 и 43 % соответственно. Медиана до прогрессирования после проведенного курса МНТ составила 15 (3–62) мес. У всех больных достигнут локальный контроль над очагами, подвергнутыми радиотерапевтическому лечению, без признаков какой-либо токсичности.

Обсуждение

В рандомизированном исследовании II фазы ORIOLE оценивалась роль СЛТ у больных с олигометастазами РПЖ. В исследование были включены 54 больных, 36 из которых получили МНТ. Локальное лечение было достоверно ассоциировано с увеличением медианы БРВ. Так, в течение 6 мес в группе больных с применением СЛТ рецидив возник в 19 % случаев против 61 % в группе наблюдения ($p = 0,005$). Кроме этого, анализ показал, что тотальная консолидация всех ПСМА-положительных очагов также достоверно улучшает онкологические результаты лечения ($p = 0,006$). Следует отметить, что почти у всех больных (98,9 %) был достигнут локальный контроль над облучаемыми очагами [4].

В рандомизированном исследовании II фазы SABR-COMET по изучению МНТ первичной конечной точкой была 5-летняя общая выживаемость. С 2012 по 2016 г. были рандомизированы 99 больных с различными гистологическими вариантами первичной опухоли: раком молочной железы ($n = 18$), немелкоклеточным раком легкого ($n = 18$), колоректальным раком ($n = 18$) и РПЖ ($n = 16$). Медиана периода наблюдения составила 51 мес. Показатель 5-летней общей выживаемости в группе с добавлением МНТ составил 42,3 % против 17,7 % в группе без МНТ [5].

Исторически стандартным подходом к лечению мГЧРПЖ, в том числе с олигометастатическим харак-

тером поражения, является гормональная терапия. Следовательно, возникает вопрос о целесообразности добавления локального метода лечения к системной терапии. В рандомизированном исследовании II фазы EXTEND были проанализированы данные 87 больных с олигометастазами (≤ 5) РПЖ с медианой периода наблюдения 22 мес. Медиана БРВ в группе комбинированного подхода не была достигнута по сравнению с группой больных, получавших только андрогендепривационную терапию, у которых данный показатель составил 15,8 мес ($p < 0,001$) [6].

Кроме этого, достаточно интересными являются комментарии к данному исследованию от Barbara Alicija Jereczek-Fossa, Filippo Alongi и Giulia Marvaso, которые говорят, что долгосрочная системная терапия коррелирует с увеличением затрат для общества и систем здравоохранения как с государственными, так и с частными заинтересованными сторонами. Особое внимание следует уделить странам с низким и средним уровнями дохода, где новые препараты практически недоступны/не возмещаются, а доступ к пожизненной терапии при метастатическом РПЖ может быть чрезвычайно сложным. Действительно, хорошо переносимая и относительно легко применяемая в больших масштабах МНТ, добавленная к периодической системной терапии, открывает новые горизонты и может позволить более широкое применение современных стратегий лечения. МНТ с гормональной терапией может быть приемлемым вариантом при вялотекущем мГЧРПЖ, снижающем нагрузку на лечение и затраты. Таким образом, исследование EXTEND подчеркивает необходимость как развития лучевой терапии, так и внедрения новых лекарственных препаратов.

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что СЛТ является многообещающим подходом к лечению больных с метастазами олигометастазами мГЧРПЖ, но для определения истинной роли и места в сценариях лечения больных данной категории требуется проведение исследований, в том числе рандомизированных III фазы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
3. Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
4. Phillips R., Yue Shi W., 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
5. Palma D.A., Olson R., Harrow S. et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2830–8. DOI: 10.1200/JCO.20.00818
6. Tang C., Sherry A.D., Haymaker C. et al. Addition of metastasis-directed therapy to intermittent hormone therapy for oligometastatic prostate cancer: the EXTEND phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9(6):825–34. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.0161

Вклад авторов

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

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

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

Authors' contributions

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

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;

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

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Саркисян / A.V. Sarkisyan: <https://orcid.org/0009-0008-2066-1582>

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

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

А.А. Куфелкина / A.A. Kufelkina: <https://orcid.org/0009-0002-1943-2025>

Д.Д. Ладыко / D.D. Ladyko: <https://orcid.org/0009-0009-5878-6951>

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.

Статья поступила: 04.08.2024. Принята к публикации: 19.11.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 04.08.2024. Accepted for publication: 19.11.2024. Published online: 00.00.0000.

Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты

М.В. Беркут, А.К. Носов

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

Контакты: Мария Владимировна Беркут berkutv91@gmail.com

Введение. Основным хирургическим методом лечения рака мочевого пузыря остается радикальная цистэктомия (РЦЭ), при этом малоинвазивные методы, такие как лапароскопическая и робот-ассистированная цистэктомия, становятся все более популярными благодаря технологическим преимуществам. Однако они имеют ряд ограничений в виде характеристик опухолевого процесса и клинических особенностей пациентов. Для подтверждения преимуществ малоинвазивной РЦЭ и устранения существующих ограничений необходимы более масштабные и тщательно контролируемые исследования.

Цель исследования – оценить 10-летние онкологические результаты внедрения малоинвазивных технологий при выполнении РЦЭ в условиях федерального стационара.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое когортное исследование были включены результаты 484 операций (открытые и лапароскопические РЦЭ) за период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. (10 лет). Ввиду отсутствия полноты данных из анализа исключены 29 случаев. Первичной конечной точкой исследования была 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость. Вторичные конечные точки – 10-летняя общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. Цистэктомия с применением малоинвазивного лапароскопического доступа была выполнена подавляющему большинству пациентов (408 (89,7 %) случаев) с абсолютным темпом прироста в 1300 % ($p < 0,001$) за 10-летний период. Десятилетняя общая выживаемость составила 51,1 %, опухоль-специфическая выживаемость – 62,9 % и безрецидивная выживаемость – 44,1 % для всех пациентов. При подгрупповом анализе в зависимости от варианта хирургического доступа, несмотря на общую тенденцию снижения риска летального исхода или рецидива заболевания в пользу малоинвазивного лапароскопического доступа, статистически значимых различий по показателям 10-летней общей (отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–1,21; $p = 0,191$), опухоль-специфической (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,28–1,08; $p = 0,080$) и безрецидивной (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,5–1,52; $p = 0,620$) выживаемости не выявлено.

Заключение. Данное ретроспективное когортное исследование выявило 2 основные тенденции хирургического лечения рака мочевого пузыря: значительный рост внедрения лапароскопического доступа на 1300 % за последнее 10-летие без ухудшения онкологических результатов, а также повышение риска летальности у пациентов старше 75 лет.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, лимфаденэктомия, уродеривация, неоцистис

Для цитирования: Беркут М.В., Носов А.К. Десятилетний опыт радикальной цистэктомии в одном центре: ретроспективный анализ и онкологические результаты. Онкоурология 2024;20(4):60–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-60-74>

Ten-year experience of radical cystectomy in one center: retrospective analysis and oncological results

M.V. Berkut, A.K. Nosov

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

Contacts: Mariya Vladimirovna Berkut berkutv91@gmail.com

Background. Radical cystectomy (RC) remains the primary surgical method for treating bladder cancer. Minimally invasive techniques, such as laparoscopic and robot-assisted cystectomy, are becoming increasingly popular due to their advantages, but they have limitations related to tumor features and patients' clinical characteristics. To confirm

the benefits of minimally invasive RC and address existing limitations, more extensive and carefully controlled studies are necessary.

Aim. To evaluate 10-year oncological outcomes of RC using minimally invasive technologies based on data from a single federal hospital.

Materials and methods. This retrospective, single-center cohort study included the results of 484 RC surgeries (open and laparoscopic) performed between January 2012 and December 2021 (10 years). Due to incomplete data, 29 cases were excluded from the analysis. The primary endpoint of the study was 10-year cancer-specific survival. The secondary endpoints were 10-year overall survival and recurrence-free survival.

Results. Cystectomy using minimally invasive laparoscopic access was performed in the overwhelming majority of patients – 408 (89.7 %) cases, with an absolute growth rate of 1300 % ($p < 0.001$) over a 10-year period. For all patients, 10-year overall survival was 51.1 %, cancer-specific survival was 62.9 %, and recurrence-free survival was 44.1 %. Subgroup analysis based on the type of surgical approach showed a general trend towards reduced risk of death or disease recurrence favoring minimally invasive laparoscopic RC; however, no statistically significant differences were found in 10-year overall survival (hazard ratio (HR) 0.68; 0.39–1.21; $p = 0.191$), cancer-specific survival (HR 0.55; 0.28–1.08; $p = 0.080$), and recurrence-free survival (HR 0.87; 0.5–1.52; $p = 0.620$).

Conclusion. This retrospective cohort study identified two major trends in the surgical treatment of bladder cancer: a significant increase in the use of laparoscopic access by 1300 % over the past 10 years without worsening oncological outcomes, and an increased risk of mortality in patients over 75 years of age.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, lymph node dissection, urinary diversion, neobladder

For citation: Berkut M.V., Nosov A.K. Ten-year experience of radical cystectomy in one center: retrospective analysis and oncological results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):60–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-60-74>

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, рак мочевого пузыря (РМП) в 2022 г. занимал 9-е место по распространенности (614 298 случаев) и 13-е место по смертности (220 596 случаев) в мире [1]. В России, по данным Национального канцер-регистра, в 2022 г. выявлено 624 835 новых случаев злокачественных новообразований, из них на долю РМП приходилось 15 726 (2,51 %) случаев [2]. Злокачественное поражение мочевого пузыря у мужчин выявляется приблизительно в 4 раза чаще, чем у женщин: частота встречаемости составляет 9,5 и 3,3 случая на 100 тыс. населения соответственно [1, 3]. При этом у 43,3 % больных при первичном обращении выявляют опухоль с вовлечением мышечного слоя мочевого пузыря и глубже [2].

Основным методом лечения как мышечно-инвазивного, так и немышечно-инвазивного РМП высокого риска прогрессирования остается радикальная цистэктомия (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией (ЛДЭ) [4]. Результаты 10-летнего наблюдения за пациентами после открытой РЦЭ в крупнейших сериях наблюдения демонстрируют показатели общей выживаемости (ОВ) на уровне 43,0 % в работе J.P. Stein и соавт. [5], 43,4 % в работе Б.К. Комякова и соавт. [6], 58,2 % в работе В.А. Перепечай и соавт. [7]. Показатели опухоль-специфической выживаемости (ОсВ) после радикального лечения колебались от 60,0 % в работе В.А. Перепечай и соавт. [7] до 66,8 % в работе R.E. Hautmann и соавт. [8].

В последние два десятилетия в клиниках России широкое развитие получили малоинвазивные хирургические методы лечения РМП – лапароскопическая

(ЛРЦЭ) и робот-ассистированная (РРЦЭ) цистэктомия. Обе методики обладают рядом преимуществ как для хирургов за счет улучшенной визуализации изображения, эргономичности движений в малом тазу, так и для пациентов. Это приводит к уменьшению объема кровопотери и снижению частоты гемотрансфузий, быстрому восстановлению после операции и более короткому госпитальному периоду [9, 10]. Тем не менее, по данным некоторых урологических обзоров, серьезными противопоказаниями к малоинвазивной РЦЭ остаются характеристики опухолевого процесса (местно-распространенный процесс с вовлечением регионарных лимфатических узлов) и клинические особенности пациентов (нескорректированная коагулопатия, сопутствующие заболевания, предшествующие операции в брюшной полости и патологический индекс массы тела >35 кг/м²), что ограничивает широкое внедрение малоинвазивных операций [11].

Стоит отметить, что в случае проведения ЛРЦЭ или РРЦЭ существует возможность интракорпорального формирования илеорезервуара или неоцистиса. Благодаря оптическому увеличению, глубине восприятия тазового пространства и облегчению формирования анастомоза между уретрой, мочеточником и резервуаром сводится к минимуму риск несостоятельности швов и подтекания мочи, что впоследствии может сказаться на континенции пациента (при ортотопической уродеривации) [10, 11]. Однако полностью интракорпоральное формирование механизма отведения мочи остается сложной задачей и во многих центрах предпочитают кишечный этап выполнять экстра-

корпорально [10]. Так, в обзоре А.В. Smith и соавт. отмечается, что в западных странах только у 3 % пациентов при ЛРЦЭ/РРЦЭ операция выполняется полностью интракорпорально [12]. Поэтому до настоящего времени количество опубликованных исследований по интракорпоральному отведению мочи представлено лишь небольшими группами ретроспективно набранных пациентов.

Таким образом, существует необходимость проведения более масштабных и тщательно контролируемых исследований для подтверждения преимуществ и устранения существующих ограничений в отношении малоинвазивной РЦЭ. Более глубокое понимание и признание этого метода могут способствовать развитию стандартов и протоколов, которые улучшат исходы для пациентов и оптимизируют хирургические практики в области радикального лечения РМП.

Цель исследования – оценить 10-летние онкологические результаты хирургического радикального лечения РМП с применением лапароскопического малоинвазивного подхода к ведению пациентов, собранные на базе одного крупного федерального стационара.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели в ретроспективный анализ вошли результаты хирургического лечения пациентов с диагнозом РМП, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) за период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. (10 лет) (первая лапароскопическая цистэктомия в центре была выполнена в 2012 г.). Всего за указанный период было проведено 484 хирургических вмешательства в объеме РЦЭ (открытые и лапароскопические операции). Из них 29 случаев для дальнейшего анализа исключены ввиду отсутствия полноты представленных данных. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова № 32/355 от 23.12.2020.

Критериями включения были возраст пациентов от 18 до 90 лет; подтвержденный морфологически диагноз РМП (С67) сT_{any}N_{any}M0–1 по поводу которого была выполнена РЦЭ; доступность полной медицинской документации, включая стадию заболевания, гистологический тип опухоли, результаты послеоперационного гистологического заключения, данные о ходе послеоперационного периода и течении основного заболевания при наблюдении.

Хирургический этап лечения в объеме РЦЭ с применением малоинвазивных технологий выполнен на 2D- и 3D-лапароскопических стойках визуализации со стандартизированным размещением троакаров: оптический троакар 10 мм установлен параумбиликально на 1 см ниже пупка, 2 рабочих троакара хирурга 12 мм с левой стороны, 1 троакар ассистента 11 мм справа (в случае гетеротопической илеоцистопластики ис-

пользован для формирования уростомы). Все операции выполнялись 3 основными хирургами клиники (А.Н., С.П., М.Б.) с достаточным опытом (более 20 лапароскопических цистэктомий, согласно рекомендациям). Объем лимфодиссекции определялся клинической стадией заболевания и характером регионарного поражения лимфатических узлов; предпочтительным объемом лимфодиссекции считался расширенный вариант (все зоны стандартной ЛДЭ, запирающая ямка, а также лимфатические узлы вдоль бифуркации аорты, иногда до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии). Интраоперационно фиксировались продолжительность оперативного вмешательства и объем кровопотери.

У всех 455 пациентов выполнена оценка первичной конечной точки – 10-летней ОсВ. Вторичными конечными точками исследования были 10-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ). Дополнительно онкологические показатели рассчитаны относительно объема выполненной ЛДЭ (ограниченная, стандартная и расширенная), а также возрастного состава пациентов (до 59 лет, 60–74 года, старше 75 лет).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.4.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений, границ 95 % доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона.

Абсолютный темп прироста малоинвазивных хирургических вмешательств за 10-летний период рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{Доля ЛРЦЭ в 2021 г.} - \text{Доля ЛРЦЭ в 2012 г.}}{\text{Доля ЛРЦЭ в 2012 г.}} \times 100 \%$$

Оценку функции выживаемости пациентов проводили по методу Каплана–Майера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 65 (28–88) лет: у женщин ($n = 79$) – 64 (54–71) года, у мужчин ($n = 376$) –

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 455)

Table 1. General characteristics of the patients included in the study (n = 455)

Показатель Characteristic	Значение Value	95 % доверительный интервал/Q ₁ –Q ₃ 95 % confidence interval/Q ₁ –Q ₃
Возраст: Age:		
медиана, лет median, years	65	58–70
<59 лет, n (%) <59 years, n (%)	131 (28,8)	24,7–33,2
60–74 года, n (%) 60–74 years, n (%)	263 (57,8)	53,1–62,4
>75 лет, n (%) >75 years, n (%)	61 (13,4)	10,4–16,9
Медиана индекса массы тела, кг/м ² Median body mass index, kg/m ²	26,15	23,80–29,34
Пол, n (%): Gender, n (%):		
мужской male	376 (82,6)	78,8–86,0
женский female	79 (17,4)	14,0–21,2
Статус курения, n (%) Smoking status, n (%)	206 (45,3)	40,6–50,0
Неoadъювантная терапия, n (%) Neoadjuvant therapy, n (%)	107 (23,5)	19,5–27,5
Адъювантная терапия, n (%) Adjuvant therapy, n (%)	49 (10,8)	8,1–14,0
Хирургический доступ, n (%): Surgical access, n (%):		
лапароскопический laparoscopic	408 (89,7)	86,5–92,3
лапаротомный laparotomic	47 (10,3)	7,7–13,5
Клиническая стадия по AJCC8, n (%): Clinical stage per AJCC8, n (%):		
0A	4 (0,9)	0,2–2,2
0is	15 (3,3)	1,9–5,4
I	60 (13,2)	10,2–16,6
II	167 (36,7)	32,3–41,3
IIIA	159 (34,9)	30,6–39,5
IIIB	28 (6,2)	4,1–8,8
IVA	13 (2,9)	1,5–4,8
IVB	9 (2,0)	0,9–3,7
Патоморфологическая стадия по AJCC8, n (%): Pathomorphological stage per AJCC8, n (%):		
T0–I	111 (24,4)	20,5–28,6
II	100 (22,0)	18,3–26,1
IIIA	141 (31,0)	26,8–35,5
IIIB	53 (11,6)	8,8–15,0
IVA	38 (8,4)	6,0–11,3
IVB	12 (2,6)	1,4–4,6
Положительный хирургический край*, n (%) Positive surgical margin*, n (%)	29 (6,4)	4,3–9,0

*Положительный хирургический край в зоне проксимальной части уретры.

Примечание. AJCC – Американский объединенный комитет по борьбе с раком.

*Positive surgical margin in the area of the proximal urethra.

Note. AJCC – American Joint Committee on Cancer.

65 (58–70) лет ($p = 0,742$). Для достоверности оценки онкологических результатов среди общего числа больных ($n = 455$) выделили 3 возрастные подгруппы: до 59 лет ($n = 131$; 28,8 %), 60–74 года ($n = 263$; 57,8 %) и небольшая подгруппа пациентов старше 75 лет ($n = 61$; 13,4 %). Медиана индекса массы тела для всех пациентов составила 26,15 (23,80–29,34) кг/м² и не отличалась у женщин (25,9 (23,39–29,70) кг/м²) и мужчин (26,20 (23,96–29,30) кг/м²) ($p = 0,928$). Среди всех пациентов курильщиков было менее половины ($n = 206$; 45,3 %). Базовая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

За 10-летний период наблюдения отмечено несколько общих тенденций в радикальном хирургическом лечении пациентов с РМП. Во-первых, выявлено снижение случаев применения хирургии в отношении местно-распространенного и метастатического РМП в пользу локализованных стадий (рис. 1, а). Так, в 2012 г. на долю РЦЭ при локализованном РМП приходилось 42,8 % случаев, а в 2021 г. – уже 61,7 %. Относительный рост составил 1,44 раза ($p = 0,002$). Во-вторых, цистэктомия с применением малоинвазивного лапароскопического доступа была выполнена подавляющему большинству пациентов ($n = 408$; 89,7 %) и отмечен

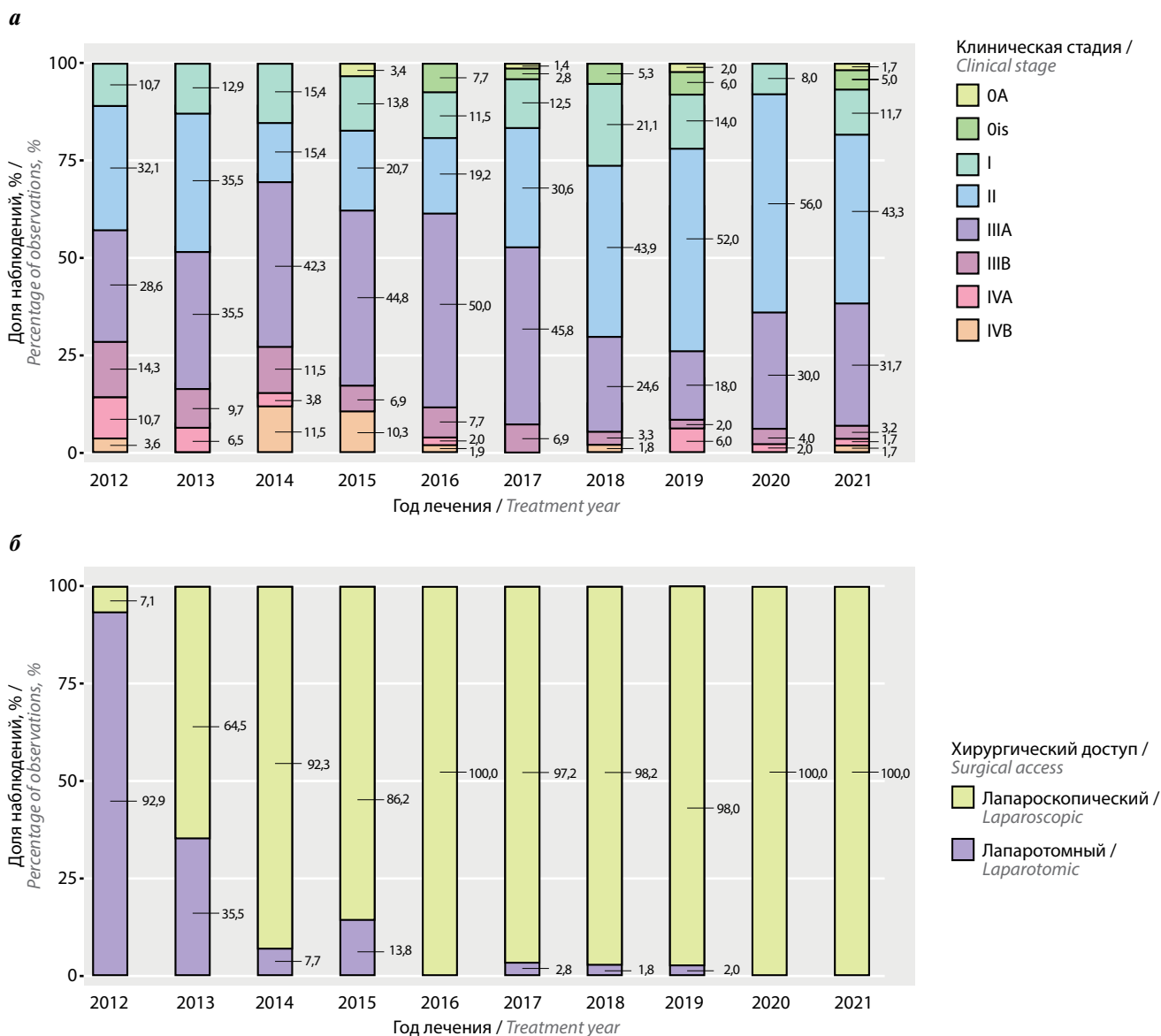


Рис. 1. Динамика числа выполняемых операций в объеме цистэктомии в зависимости от клинической стадии заболевания ($p = 0,002$) (а) и хирургического доступа ($p < 0,001$) (б) за период с 2012 по 2021 г.

Fig. 1. Dynamics of the performed cystectomy surgeries depending on the clinical stage ($p = 0.002$) (a) and surgical access ($p < 0.001$) (b) between 2012 and 2021

значительный рост числа случаев применения малоинвазивного хирургического доступа. В 2012 г. на долю лапароскопических операций без конверсии приходилось только 7,1 % случаев, а после 2019 г. не выявлено ни одного случая применения лапаротомного доступа (рис. 1, б). Абсолютный темп прироста за 10-летний период составил 1300 % ($p < 0,001$). В-третьих, экстракорпоральная ортотопическая или гетеротопическая деривация мочи за последние 10 лет была выполнена только у 9 (2,2 %) пациентов.

Мы сопоставили результаты хирургического лечения в зависимости от доступа (табл. 2). Медиана продолжительности операции, объема кровопотери, а также вари-

анты деривации мочи не различались в группах. Однако была обнаружена значимая взаимосвязь между типом хирургического доступа и числом удаленных лимфатических узлов: в группе лапароскопического доступа общее число удаленных лимфатических узлов было в 2 раза выше, чем в группе лапаротомного ($p < 0,001$). Кроме этого, в группе с множественным поражением перивезикальных, запирающих, внутренних и/или общих подвздошных лимфатических узлов чаще использовался лапаротомный доступ, тогда как малоинвазивная хирургия применялась преимущественно в случаях отсутствия клинически и патоморфологически пораженных тазовых лимфатических узлов. Также отмечена

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 455$) в зависимости от выбранного операционного доступа
Table 2. General characteristics of the patients included in the study ($n = 455$) depending on the chosen surgical access

Показатель Characteristic	Лапаротомный доступ ($n = 47$) Laparotomic access ($n = 47$)	Лапароскопический доступ ($n = 408$) Laparoscopic access ($n = 408$)	p
Медиана продолжительности операции (Q_1-Q_3), мин Median operative time (Q_1-Q_3), min	270 (260–300)	270 (240–320)	0,765
Медиана объема кровопотери (Q_1-Q_3), мл Median blood loss volume (Q_1-Q_3), mL	150 (100–300)	150 (100,0–312,5)	0,693
Медиана продолжительности госпитализации (Q_1-Q_3), койко-дни Median in-hospital time (Q_1-Q_3), bed-days	25 (21–34)	15 (12–20)	<0,001*
Варианты уродеривации, n (%): Urinary diversion type, n (%):			
гетеротопическая heterotopic	44 (93,6)	344 (84,3)	0,195
ортотопическая orthotopic	1 (2,1)	38 (9,3)	
нефро-/кутанеостомы nephrostomy/cutaneous urinary diversion	2 (4,3)	26 (6,4)	
Объем лимфаденэктомии, n (%): Lymph node dissection volume, n (%):			
ограниченная limited	18 (38,3)	69 (16,9)	<0,001**
стандартная standard	20 (42,6)	138 (33,8)	
расширенная extended	9 (19,1)	201 (49,3)	
Медиана общего числа удаленных лимфатических узлов (Q_1-Q_3) Median number of resected lymph nodes (Q_1-Q_3)	11 (9–17)	20 (12,75–28,00)	<0,001*
Поражение регионарных лимфатических узлов, n (%): Affected regional lymph nodes, n (%):			
pN0	20 (42,6)	315 (77,4)	<0,001**
pN1	3 (6,4)	37 (9,1)	
pN2	20 (42,6)	46 (11,3)	
pN3	4 (8,5)	9 (2,2)	
Положительный хирургический край, n (%) Positive surgical margin, n (%)	6 (12,8)	23 (5,6)	0,058

Используемый метод: *U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 Пирсона.
Methods used: *Mann-Whitney U test; **Pearson's χ^2 -test.

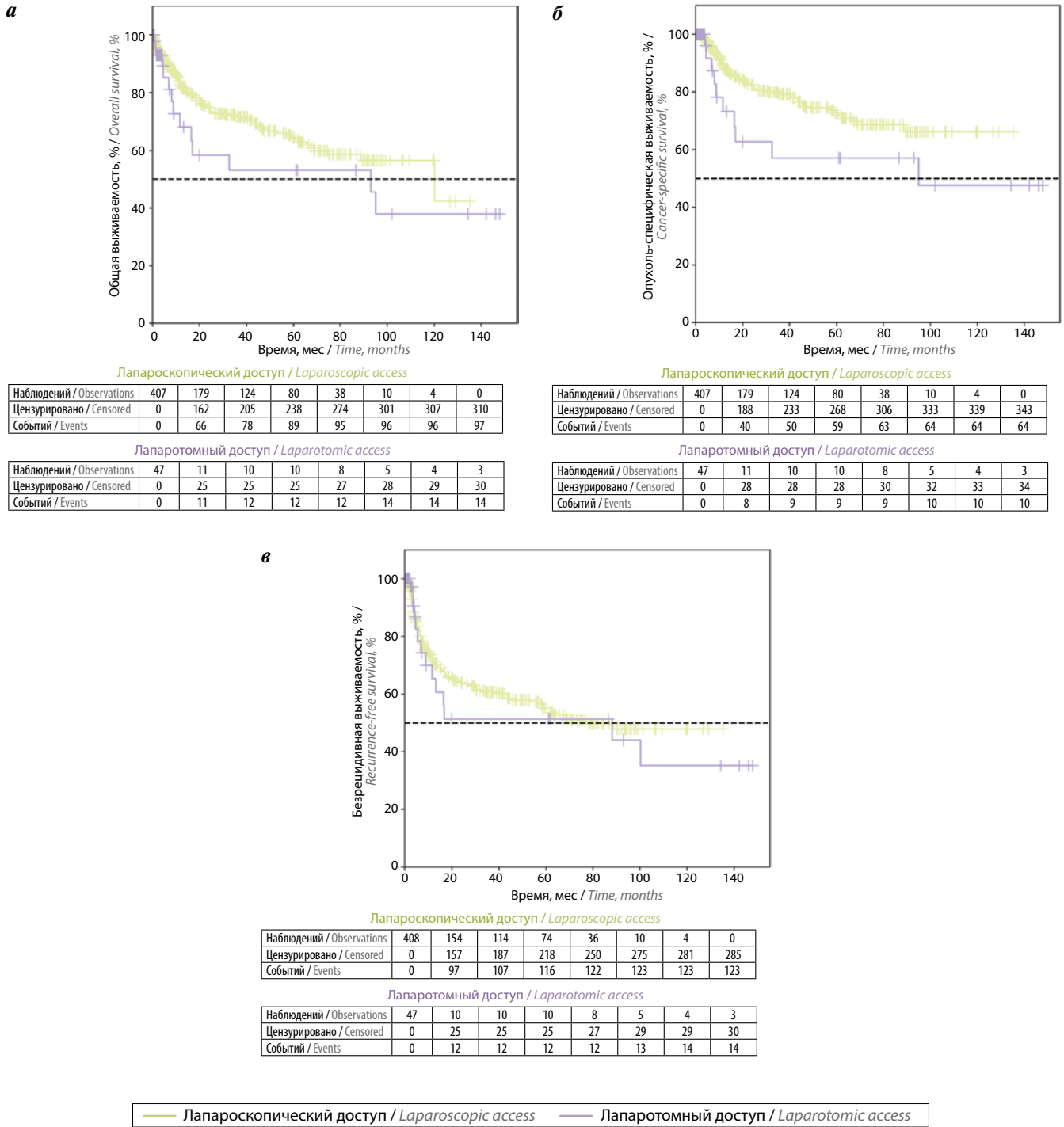


Рис. 2. Показатели 10-летней общей выживаемости (отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–1,21; $p = 0,191$) (а), опухоль-специфической выживаемости (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,28–1,08; $p = 0,080$) (б) и безрецидивной выживаемости (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,5–1,52; $p = 0,620$) (в) в зависимости от хирургического доступа

Fig. 2. Ten-year overall survival (hazard ratio (HR) 0.68; 95 % confidence interval (CI) 0.39–1.21; $p = 0.191$) (a), cancer-specific survival (HR 0.55; 95 % CI 0.28–1.08; $p = 0.080$) (б), and recurrence-free survival (HR 0.87; 95 % CI 0.5–1.52; $p = 0.620$) (в) depending on the surgical access

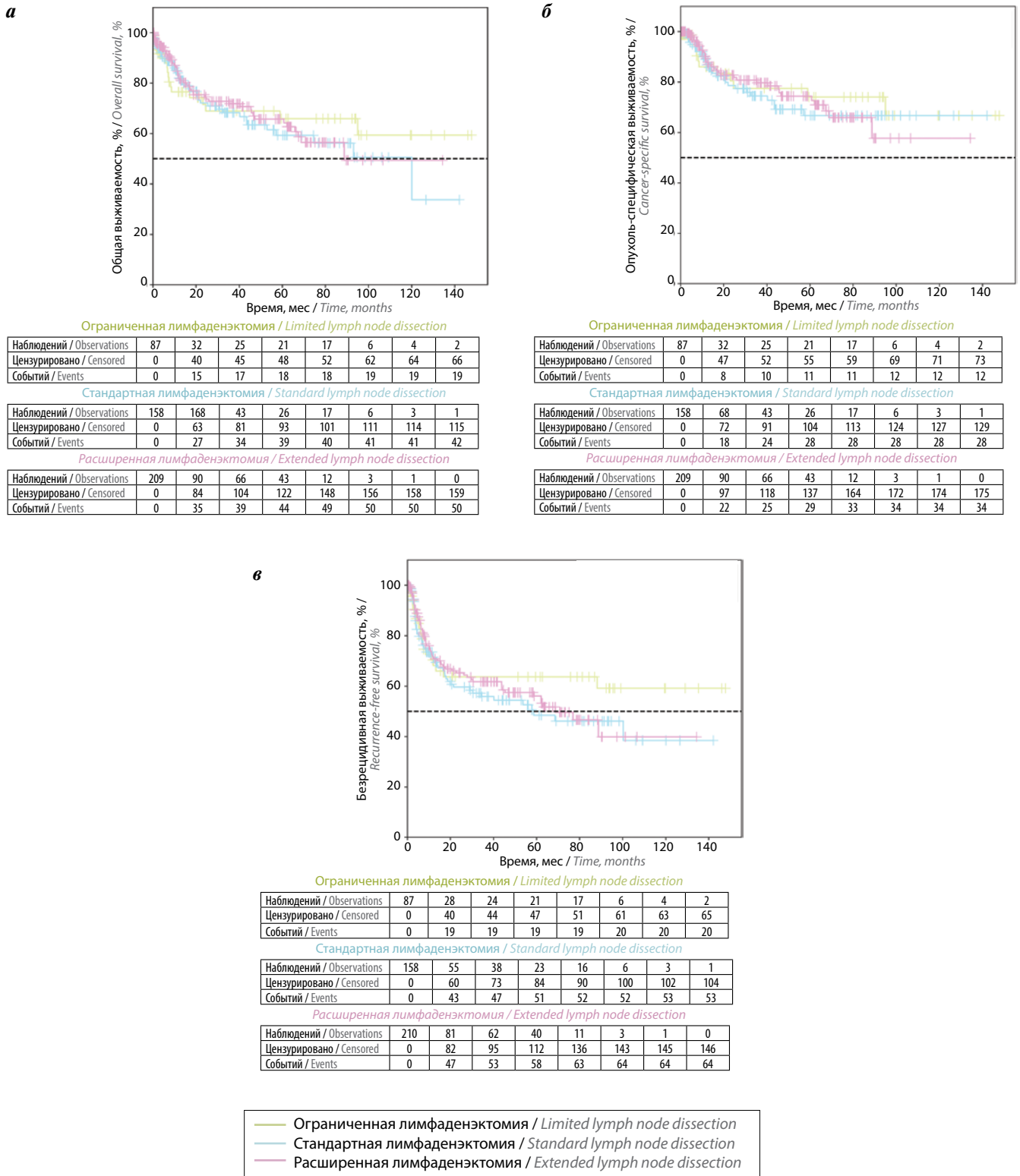


Рис. 3. Показатели 10-летней общей выживаемости ($\log\text{-rank } p = 0,800$) (а), опухоль-специфической выживаемости ($\log\text{-rank } p = 0,840$) (б) и безрецидивной выживаемости ($\log\text{-rank } p = 0,420$) (в) в зависимости от объема тазовой лимфаденэктомии
Fig. 3. Ten-year overall survival ($\log\text{-rank } p = 0.800$) (a), cancer-specific survival ($\log\text{-rank } p = 0.840$) (б), and recurrence-free survival ($\log\text{-rank } p = 0.420$) (в) depending in the pelvic lymph node dissection volume

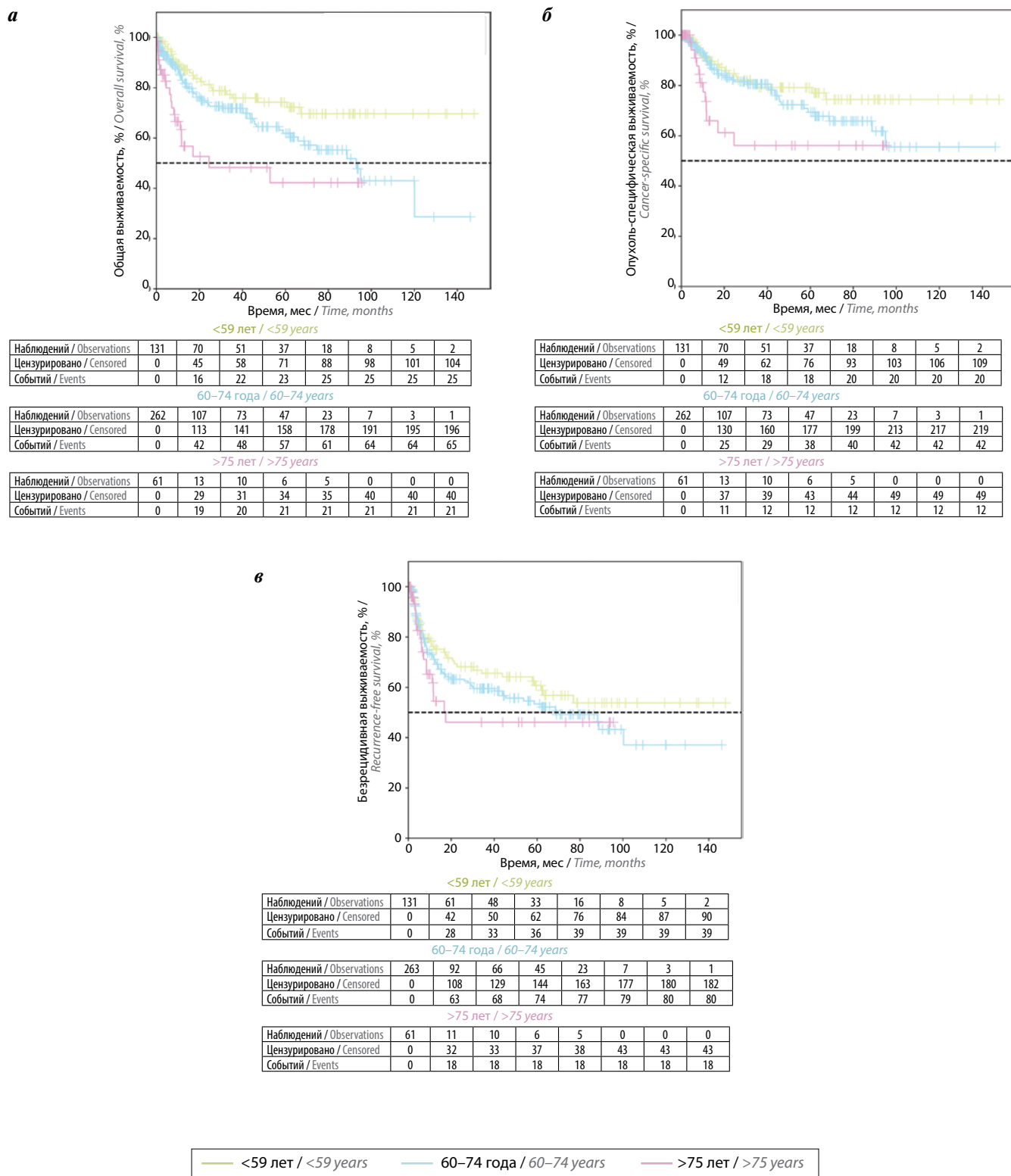


Рис. 4. Показатели 10-летней общей выживаемости (в группе 60–74 лет отношение рисков (ОР) 1,67 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–2,65; $p = 0,030$; в группе >75 лет ОР 3,24 (95 % ДИ 1,81–5,82; $p < 0,001$)) (а), опухоль-специфической выживаемости (в группе >75 лет ОР 2,57 (95 % ДИ 1,25–5,28; $p = 0,010$)) (б) и безрецидивной выживаемости ($p > 0,50$ для всех групп) (в) в зависимости от возраста пациента на момент радикального лечения

Fig. 4. Ten-year overall survival (in the 60–74 years group hazard ratio (HR) 1.67 (95 % confidence interval (CI) 1.05–2.65; $p = 0.030$; in the >75 years group HR 3.24 (95 % CI 1.81–5.82; $p < 0.001$)) (a), cancer-specific survival (in the >75 years group HR 2.57 (95 % CI 1.25–5.28; $p = 0.010$)) (б), and recurrence-free survival ($p > 0.50$ for all groups) (в) depending on the patient's age at the time of radical treatment

зависимость варианта хирургического доступа и продолжительности госпитализации: медиана продолжительности госпитализации в группе с применением лапароскопических технологий была меньше на 10 койко-дней, чем в группе лапаротомного доступа ($p < 0,001$).

При оценке отдаленных онкологических показателей для всех пациентов установлено, что 10-летняя ОВ составила 51,1 %, ОсВ – 62,9 %, БРВ – 44,1 %. При подгрупповом анализе в зависимости от варианта хирургического доступа, несмотря на общую тенденцию снижения риска летального исхода или рецидива заболевания в пользу малоинвазивного лапароскопического доступа, не удалось выявить статистически значимых различий по показателям 10-летней ОВ (отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–1,21; $p = 0,191$), ОсВ (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,28–1,08; $p = 0,080$) и БРВ (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,5–1,52; $p = 0,620$) (рис. 2).

В зависимости от объема выполненной ЛДЭ 10-летняя ОВ также не различалась в группах (\log -rank $p = 0,800$) и составила 59,3 % в группе ограниченной ЛДЭ, 50,5 % в группе стандартной ЛДЭ и 49,4 % в группе расширенной ЛДЭ (рис. 3, а). Десятилетняя ОсВ также не различалась в группах (\log -rank $p = 0,840$): для ограниченной ЛДЭ составила 66,6 %, для стандартной – 66,7 % и для расширенной – 57,7 % (рис. 3, б). Различий по 10-летней БРВ между группами ЛДЭ не отмечено (\log -rank $p = 0,420$): 59,1; 38,4 и 39,9 % соответственно (рис. 3, в).

В соответствии с принятой возрастной периодизацией жизни человека в данной работе отмечены следующие особенности. Десятилетняя ОВ была наибольшей в группе пациентов <59 лет и составила 69,7 % против 43,0 % в группе 60–74 лет и 42,2 % в группе >75 лет. При этом риск общей летальности был повышен во 2-й и 3-й группах: для группы 60–74 лет ОР 1,67 (95 % ДИ 1,05–2,65; $p = 0,030$), для группы >75 лет ОР 3,24 (95 % ДИ 1,81–5,82; $p < 0,001$) (рис. 4, а). Десятилетняя ОсВ была наибольшей в группе <59 лет – 74,3 % против 55,5 % в группе 60–74 лет и 56,1 % в группе >75 лет. При этом риск смерти от прогрессирования РМП был достоверно выше в группе >75 лет ОР 2,57 (95 % ДИ 1,25–5,28; $p = 0,010$) (рис. 4, б). В ходе анализа не удалось продемонстрировать значимое влияние возрастной группы на 10-летнюю БРВ ($p > 0,05$): в группе <59 лет она составила 53,8 %, в группе 60–74 лет – 37,1 %, в группе >75 лет – 46,1 % (рис. 4, в).

При анализе зависимости вариантов хирургического доступа от возрастной группы пациентов установлено, что в группе пациентов >75 лет чаще отдавалось предпочтение лапаротомному доступу, который выполнялся в 21,3 % случаев против 10,7 % в группе <59 лет и 7,6 % случаев в подгруппе 60–74 лет (рис. 5, а). Ортотопическая деривация применялась преимущественно у более молодых пациентов (до 59 лет) – в 17,6 % случаев, при этом медиана возраста в этой группе составляла 55 лет (рис. 5, б).

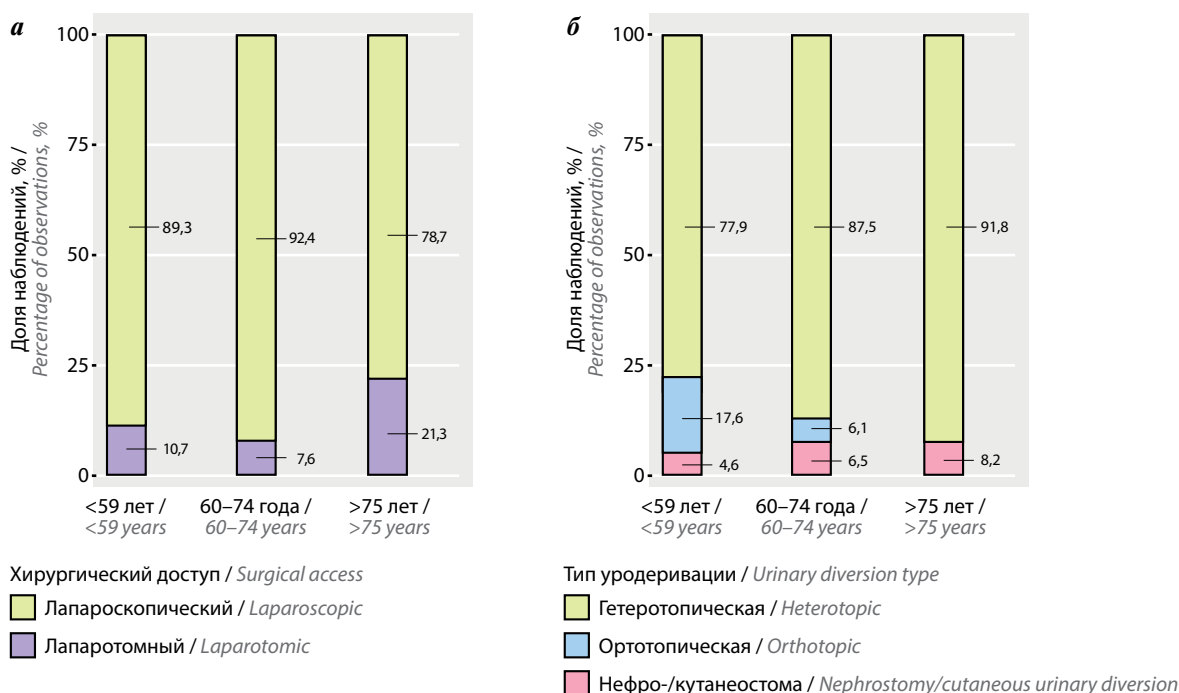


Рис. 5. Варианты хирургического доступа ($p = 0,007$; используемый метод: χ^2 Пирсона) (а) и деривации мочи ($p < 0,001$; используемый метод: χ^2 Пирсона) (б) в разных возрастных группах пациентов
 Fig. 5. Types of surgical access ($p = 0,007$; method used: Pearson's χ^2 -test) (a) and urinary diversion ($p < 0,001$; method used: Pearson's χ^2 -test) (b) in different patient age groups

Обсуждение

По распространенности среди злокачественных новообразований в мире РМП занимает 9-е место, составляя примерно 3 % всех новых случаев и 2 % случаев смерти от рака [1–3]. Современные клинические рекомендации определяют РЦЭ с тазовой ЛДЭ как основной и наиболее эффективный метод лечения нематастатического РМП [4], демонстрируя высокие показатели БРВ – 60–70 % для 5-летнего периода и 60 % для 10-летнего периода [6–9]. Однако крайне важно учитывать, что РЦЭ является сложным хирургическим вмешательством, сопряженным с длительным послеоперационным восстановлением, а также с высокими показателями заболеваемости и смертности. В связи с этим сохраняется активный интерес к лапароскопической и робот-ассистированной хирургии как к менее инвазивным альтернативам радикального лечения.

Так, с момента проведения первой ЛРЦЭ по поводу неонкологического заболевания прошло более 30 лет, когда молодой пациентке R.O. Parra и соавт. выполнили операцию по поводу пиоцистиса [13]. В это же время E. Sánchez de Badajoz и соавт. впервые описали лапароскопическую операцию в сочетании с экстракорпоральным формированием подвздошного кондуита по поводу РМП [14]. В России наиболее ранний опыт применения лапароскопической техники в сочетании с мини-лапаротомным доступом для формирования ортотопического резервуара принадлежит В.Н. Дубровину и соавт., которые стали выполнять первые лапароскопические операции уже в 2003 г. [15]. По мнению авторов, подобная оперативная техника существенно снижает объем кровопотери во время операции, обеспечивает хорошую визуализацию кровеносных сосудов и при достаточно полноценной дооперационной диагностике в сочетании с молодым возрастом пациента и отсутствием возможности органосохраняющего лечения позволяет завершить операцию ортотопической кишечной пластикой [15].

Анализ клинических и онкологических результатов первой крупной серии наблюдений (более 50 ЛРЦЭ) принадлежит А.К. Носову и соавт. Конверсия при изначально планировавшейся лапароскопии была выполнена только в 7 случаях ввиду местной распространенности процесса в целях повышения аблативности вмешательства. Несмотря на раннее освоение техники операции, длительность операции при лапароскопическом вмешательстве была достоверно ниже, чем при открытом формировании илеокондуита: 398 и 468 мин соответственно ($p = 0,04$). Характер оперативного вмешательства также отразился на длительности госпитализации, которая была меньше в группе малоинвазивного вмешательства: 22,6 и 27,8 койко-дня соответственно ($p = 0,02$) [10].

Д.В. Перлин и соавт. в 2018 г. представили серию из 35 наблюдений (27 мужчин и 8 женщин) с инвазив-

ным РМП, которым была выполнена ЛРЦЭ с полностью интракорпоральным формированием илеокондуита. Представленные средняя продолжительность операции (378 мин), объем кровопотери (285 мл), средний период госпитализации после операции (12,4 койко-дня) полностью совпадали с международными данными, основанными на больших сериях наблюдений. Кроме этого, авторы подчеркивают важность точного воспроизведения техники и последовательности этапов открытой хирургии в становлении лапароскопической хирургии, что позволяет сохранять онкологические и функциональные результаты [16].

В другой серии наблюдений С.В. Котов и соавт. представили результаты ЛРЦЭ с гетеротопической уродеривацией у 44 пациентов: 40 (90,9 %) мужчин и 4 (9,1 %) женщин. Медиана продолжительности операции в группах открытой операции и ЛРЦЭ не отличалась и составила 257 (200–360) и 290 (160–470) мин соответственно. Медиана объема кровопотери также не различалась в группах: 218 (50–700) и 193 (100–500) мл ($p = 0,22$). К недостаткам ЛРЦЭ авторы относят значительную трудоемкость операции и, как следствие, большую продолжительность по времени по сравнению с открытой техникой. Кроме этого, при анализе осложнений авторы отмечают высокий уровень обструктивного пиелонефрита (18,1 % случаев) при лапароскопическом доступе, что демонстрирует необходимость дальнейшего совершенствования интракорпоральной техники уретероанастомозов [17].

В ходе ретроспективного анализа настоящей работы нам удалось выявить несколько значимых тенденций в малоинвазивном хирургическом лечении РМП. Во-первых, это повышение числа случаев хирургического лечения при локализованном РМП в 1,44 раза ($p = 0,002$). При этом отмечено снижение хирургической активности в отношении местно-распространенного и метастатического процесса, при котором в настоящее время приоритетом является лекарственное лечение (после появления опции поддерживающей терапии авелумабом в сочетании с платиносодержащей химиотерапией). Во-вторых, абсолютный темп прироста лапароскопических вмешательств составил 1300 % в сравнении с результатами 2012 г. Радикальность проводимого хирургического лечения подтверждается отсутствием значимого влияния варианта хирургического доступа на ближайшие онкологические показатели по критериям N. Herr, что характеризует применение лапароскопического доступа как равноэффективного в отношении частоты положительных хирургических краев и удалении достаточного числа лимфатических узлов при ЛДЭ. В-третьих, обнаружена тенденция по снижению риска летального исхода или рецидива заболевания в пользу малоинвазивного лапароскопического доступа, особенно в течение первых 5–8 лет наблюдения (см. рис. 2), после чего кривые

выживаемости постепенно выравниваются. Данная особенность подтверждается и краткосрочными послеоперационными результатами. Было установлено статистически значимое положительное влияние малоинвазивного доступа в отношении снижения продолжительности госпитализации: 15 койко-дней против 25 койко-дней в группе лапаротомного доступа ($p < 0,001$).

В аналогичной работе J. Lisiński и соавт. на небольшой выборке пациентов ($n = 78$) также не удалось продемонстрировать значимого влияния доступа на показатели ОВ и БРВ. В результате регрессионного анализа Кокса значимыми факторами, которые повлияли на прогрессирование РМП, были стадия заболевания Т3–4 (ОР 1,84), поражение тазовых лимфатических узлов (ОР 2,46) и наличие положительного хирургического края (ОР 1,71). Выбор же лапароскопического метода не являлся независимым предиктором риска смерти от РМП [18].

Дополнительно в настоящем исследовании была обнаружена значимая взаимосвязь между типом хирургического доступа и числом удаленных лимфатических узлов: в группе лапароскопического доступа общее число удаленных лимфатических узлов было выше, чем в группе лапаротомии ($p < 0,001$). При этом ввиду стандартизации объема тазовой ЛДЭ при лапароскопии чаще выполнялась стандартная и расширенная диссекция до уровня нижней брыжеечной артерии (83,1 %). В то же время в группе пациентов с поражением лимфатических узлов (pN2–3) чаще использовался лапаротомный доступ.

Клиническая значимость ЛДЭ была продемонстрирована в нескольких ретроспективных исследованиях, однако границы тазовой лимфодиссекции до сих пор остаются камнем преткновения в тазовой хирургии [19–21]. С одной стороны, вероятность метастатического поражения тазовых лимфатических узлов краниальнее перекреста мочеточника с общими подвздошными сосудами не меньше, чем при выполнении стандартной ЛДЭ (25,2 и 21,0 % соответственно) [19]. С другой стороны, в проспективном исследовании LEA не удалось продемонстрировать значимость расширенной тазовой ЛДЭ по сравнению со стандартным объемом при сравнении 5-летней БРВ ($p = 0,36$), ОВ ($p = 0,12$) и ОсВ ($p = 0,10$). При этом клинически значимые лимфоцеле (\geq III степени по классификации Slavien) чаще наблюдались именно в группе расширенной ЛДЭ в течение 90 дней после операции [21]. Несмотря на уровень доказательности данной работы, она имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, учитывалось только общее количество удаленных и положительных лимфатических узлов без использования специального картирования. Во-вторых, наблюдался выраженный дисбаланс включенных пациентов по стадиям: 14 % пациентов имели стадию заболевания T1G3, 56 % – стадию T2. В-третьих, в работу не вклю-

чены пациенты после предшествующей неoadьювантной терапии, что ставит результаты исследования под сомнение ввиду нарастающей тенденции к предоперационной лекарственной терапии.

В нашем анализе также не удалось продемонстрировать значимые различия по показателям онкологической выживаемости в зависимости от объема лимфодиссекции. При этом важно отметить, что 17,6 % пациентов имели стадию заболевания 0A–I и в 23,5 % случаев РЦЭ сопровождалась предшествующей лекарственной терапией. Полученные нами данные сопоставимы с результатами проспективного исследования III фазы SWOG1011, в рамках которого двусторонняя стандартная ЛДЭ не уступала расширенной по показателям 5-летней БРВ (ОР 1,1; 95 % ДИ 0,87–1,42; $p = 0,40$) и 5-летней ОВ (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,89–1,48; $p = 0,29$) [21]. При этом доля пациентов, получивших неoadьювантную терапию, составила более 56,0 %.

По мнению S.P. Lerner и соавт., несмотря на результаты исследования, нельзя полностью отказаться от выполнения хирургического стадирования за счет ЛДЭ, поскольку стандартные инструментальные методы обследования не обладают высокими показателями чувствительности и специфичности и не могут надежно классифицировать пациентов (пациенты с метастазами в лимфатических узлах, обнаруженные интраоперационно, в исследовании SWOG1011 были исключены из дальнейшего анализа) [21]. Кроме этого, некоторые варианты гистологии связаны с более высокой вероятностью местно-распространенного процесса с микрометастазированием, а для этих пациентов оптимальный объем ЛДЭ еще не разработан.

В рамках настоящего исследования была обнаружена связь онкологических показателей со стратификацией по возрасту пациентов. Установлено повышение риска общей летальности для групп 60–74 и >75 лет ($p < 0,001$), а также риска смерти от прогрессирования РМП в группе >75 лет ($p = 0,010$). Однако нам не удалось продемонстрировать значимое влияние возраста на 10-летнюю БРВ ($p > 0,05$). В работе В.А. Перепечай и соавт. также были представлены данные по ОВ и ОсВ после РЦЭ в зависимости от стратификации по возрасту: наибольшая 5-летняя ОВ отмечена у пациентов в возрасте от 21 до 60 лет – 61,7 %, 5-летняя ОсВ составила 70,9 %; наименьшие онкологические показатели выявлены в группе больных старше 70 лет – 5-летняя ОВ составила 46,7 % [7]. Авторы также не получили статистически значимых различий в показателях выживаемости по критерию коморбидности, что связано с ретроспективностью анализа в уже отобранной для РЦЭ когорте пациентов. На практике это означает, что при рациональном отборе больных для РЦЭ с оценкой коморбидности и прогнозируемой выживаемости пациенты демонстрируют идентичные ОВ и ОсВ вне зависимости от возраста.

Согласно данным литературы, существует несколько особенностей лечения уротелиального рака в зависимости от возраста. Во-первых, возраст сам по себе представляет собой сильный и независимый фактор развития уротелиального рака [22–24]. В демографических исследованиях показано, что возраст >65 лет повышает риск развития РМП в 11 раз и риск смерти в 15 раз по сравнению с общей популяцией [22–24]. Во-вторых, пожилые пациенты реже подвергаются радикальному хирургическому лечению по сравнению с более молодыми. Анализ базы данных SEER показал, что только 55 % пациентов в возрасте 55–59 лет фактически перенесли операцию. Частота применения хирургического метода лечения РМП снижалась с увеличением возраста пациента (например, РЦЭ применялась только у 25 % пациентов 70–79 лет) [24].

В-третьих, пожилым пациентам чаще предлагается гетеротопическая уродеривация с формированием подвздошного кондукта, тогда как ортотопический неоцистис остается предпочтительной опцией для более молодых пациентов. Показатели континенции различаются во многих исследованиях, что затрудняет стандартизированное сравнение данных [23, 25]. Тем не менее наиболее высокий уровень континенции был продемонстрирован в работе F. Sogni и соавт.: у пожилых пациентов (≥ 75 лет) удалось достичь уровня континенции без использования урологических прокладок 56 % в течение дня и 25 % в ночное время [25]. Н. Ahmadi и соавт., изучая показатели континенции после ортотопической илеоцистопластики среди 179 пациентов, отметили, что пожилой возраст и наличие системных патологий, таких как сахарный диабет, существенно влияют на уровень континенции после операции [26]. В отечественной работе А.В. Табакова и В.Н. Дубровина средний возраст пациентов, подвергнутых ЛРЦЭ с ортотопической илеоцистопластикой из мини-доступа, составил 56 лет, а максимальный — 72 года. Авторы продемонстрировали снижение объема интраоперационной кровопотери в 1,97 раза, ускорение восстановления перистальтики кишечника в 1,7 раза и снижение

объема гемотрансфузий по сравнению с открытой операцией в 3,38 раза [27].

Также нам удалось обнаружить взаимосвязь между возрастом и вариантом хирургического доступа ($p = 0,007$) и выявить влияние на выбор типа уродеривации ($p < 0,001$). Это может свидетельствовать о том, что более молодые пациенты обладают лучшей общей функциональной способностью и могут более успешно перенести ортотопическую деривацию. Предпочтительным вариантом уродеривации для пациентов >75 лет в нашей серии наблюдений была гетеротопическая деривация (91,8 %). Полученные результаты, ассоциированные с возрастом больных, подчеркивают необходимость индивидуального подхода к выбору деривации при РЦЭ, возможно основанного в том числе и на предпочтениях самого пациента [28].

Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный характер анализа данных, отсутствие анализа влияния предшествующей лекарственной (БЦЖ-терапия (бациллой Кальметта–Герена), неоадьювантная химиотерапия и др.) или лучевой терапии на отдаленные онкологические результаты, а также отсутствие анализа факторов влияния клинической и патоморфологической стадии заболевания на исходы хирургического лечения.

Заключение

В данном ретроспективном исследовании продемонстрированы результаты 10-летнего внедрения малоинвазивного доступа при выполнении цистэктомии с различными вариантами уродеривации в условиях одного онкоурологического центра. Рост частоты лапароскопического доступа за период с 2012 по 2021 г. составил 1300 %, при этом отрицательного влияния как на ближайшие, так и на отдаленные онкологические результаты не выявлено. Кроме этого, в данной работе продемонстрирована значимая взаимосвязь между возрастом пациентов и отдаленными онкологическими результатами, это показывает, что риск общей летальности увеличивается в 1,67 раза у пациентов старше 60 лет и в 3,24 раза у пациентов старше 75 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today> (accessed 12 July 2024).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
3. Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкау В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. Онкоурология 2021;17(3):102–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109 Tsimafev I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V. et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(3):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109

4. Клинические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря, 2024. 143 с.
Clinical guidelines on treatment of bladder cancer, 2024. 143 p. (In Russ.).
5. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666
6. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Сергеев А.В. и др. Выживаемость больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. *Онкоурология* 2016;12(1):29–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35
Komyakov B.K., Guliev B.G., Sergeev A.V. et al. Survival of patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(1):29–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-29-35
7. Перепечай В.А., Васильев О.Н., Спицын И.М., Коган М.И. Анализ достоверности факторов прогноза выживаемости после радикальной цистэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016;(1):28–34.
Pererechay V.A., Vasil'ev O.N., Spicyn I.M., Kogan M.I. The accuracy analysis of the factors influencing survival prediction after radical cystectomy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2016;(1):28–34. (In Russ.).
8. Hautmann R.E., de Petriconi R.C., Pfeiffer C., Völkmer B.G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028
9. Cheung G., Dasgupta P., Guru K.A. et al. Minimally invasive cystectomy approaches in the treatment of bladder cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 2012;12(6):733–41. DOI: 10.1586/era.12.52
10. Носов А.К., Рева С.А., Джалитов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология* 2015;11(3):71–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78
Nosov A.K., Reva S.A., Dzhalilov I.B., Petrov S.B. Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):71–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78
11. Challacombe B.J., Bochner B.H., Dasgupta P. et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol* 2011;60(4):767–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.012
12. Smith A.B., Raynor M., Amling C.L. et al. Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;22:17–21.
13. Parra R.O., Andrus C.H., Jones J.P., Boullier J.A. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol* 1992;148(4):1140–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)36843-x
14. Sánchez de Badajoz E., Gallego Perales J.L., Reche Rosado A. et al. Cistectomía radical y conducto ileal laparoscópico [Radical cystectomy and laparoscopic ileal conduit]. *Arch Esp Urol* 1993;46(7):621–4.
15. Дубровин В.Н., Табаков А.В., Мельник Г.А. и др. Первый опыт применения лапароскопической цистэктомии в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2008;(1):29–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2008-4-1-29-33
Dubrovina V.N., Tabakov A.V., Melnik G.A. et al. Our first experience of laparoscopic cystectomy in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2008;4(1):29–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2008-4-1-29-33
16. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Шманев А.О. Лапароскопическая радикальная цистэктомия: ключевые моменты. *Онкоурология* 2018;14(1):136–43. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143
Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P., Shmanev A.O. Laparoscopic radical cystectomy: key points. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(1):136–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-136-143
17. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Журавлева А.К., Саргсян Ш.М. Сравнительный анализ периоперационных результатов открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с формированием илеокондуита. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):38–44. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-38-44
Kotov S.V., Khachatryan A.L., Zhuravleva A.K., Sargsyan Sh.M. Comparative analysis of perioperative results of open and laparoscopic radical cystectomy with the formation of ileoconduit. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):38–44. (In Russ.).
18. Lisiński J., Kienitz J., Tousty P. et al. Comparison of laparoscopic and open radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(23):15995. DOI: 10.3390/ijerph192315995
19. Abol-Enein H., El-Baz M., Abd El-Hameed M.A. et al. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study – a single center experience. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1818–21. DOI: 10.1097/01.ju.0000140457.83695.a7
20. Gschwend J.E., Heck M.M., Lehmann J. et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 2019;75(4):604–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.047
21. Lerner S.P., Tangen C., Svatek R.S. et al. SWOG S1011: a phase III surgical trial to evaluate the benefit of a standard versus an extended lymphadenectomy performed at time of radical cystectomy for muscle invasive urothelial cancer. *JCO* 2023;41:4508. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4508
22. Shariat S.F., Lee R., Lowrance W.T., Bochner B.H. The effect of age on bladder cancer incidence, prognosis and therapy. *Aging Health* 2010;6(5):649–59. DOI: 10.2217/ahe.10.61
23. Prout G.R. Jr, Wesley M.N., Yancik R. et al. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 2005;104(8):1638–47. DOI: 10.1002/cncr.21354
24. Bizzarri F.P., Scarciglia E., Russo P. et al. Elderly and bladder cancer: the role of radical cystectomy and orthotopic urinary diversion. *Urologia* 2024;91(3):500–4. DOI: 10.1177/03915603241240644
25. Sogni F., Brausi M., Frea B. et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008;71(5):919–23. DOI: 10.1016/j.urology.2007.11.125
26. Ahmadi H., Skinner E.C., Simma-Chiang V. et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol* 2013;189(5):1782–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.078
27. Табаков А.В., Дубровин В.Н. Лапароскопическая цистэктомия с ортотопической энтеропластикой мочевого пузыря из мини-доступа в лечении больных раком мочевого пузыря. *Медицинский альманах* 2012;2(23):59–63. (In Russ.).
Tabakov A.V., Dubrovina V.N. Laparoscopic cystectomy with orthotopic enteroplasty of the bladder from a mini-access in the treatment of patients with bladder cancer. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac* 2012;2(23):59–63. (In Russ.).
28. Yang L.S., Shan B.L., Shan L.L. et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol* 2016;25(3):281–97. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.05.027

Вклад авторов

М.В. Беркут: разработка концепции исследования, анализ данных, написание оригинального текста;
А.К. Носов: экспертный анализ, редактирование текста, консультации по научным аспектам работы.

Authors' contributions

M.V. Berkut: conceptualization of the study, data analysis, drafting the manuscript;
A.K. Nosov: expert analysis, manuscript editing, consultation on the scientific aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Беркут / M.V. Berkut: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

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. Петрова» Минздрава России.

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.

Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака

А.С. Калпинский, О.А. Маилян

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

Контакты: Алексей Сергеевич Калпинский dr.kalpinskiy@gmail.com

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. рак мочевого пузыря (РМП) занимал 9-е место (614 298) в структуре общей онкологической заболеваемости. В России, несмотря на то что у большинства (58,8 %) пациентов диагностировали немышечно-инвазивный РМП (I стадия), доля мышечно-инвазивного рака (II–III стадии) и метастатического РМП (мРМП) остается высокой – 32,1 и 8,3 % случаев соответственно. Летальность больных РМП в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 12,28 %. Снижение показателя смертности от РМП в России за последние 10 лет на 22,84 %, вероятно, связано с появлением новых, более эффективных препаратов для лечения мРМП, о которых пойдет речь в данном обзоре литературы.

В настоящее время стандарты лечения больных мРМП 2-й линии изменились по причине появления в рекомендациях большинства мировых онкологических сообществ новых групп препаратов, относящихся к конъюгатам и таргетным препаратам. У больных, у которых отмечено прогрессирование на фоне платиносодержащей химиотерапии и/или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, возможно проведение терапии конъюгатом энфортумабом ведотином (ЭВ). Энфортумаб ведотин – это первый, уникальный в своем классе препарат, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела к белку нектину 4, который высоко экспрессирует при уротелиальной карциноме, и цитотоксического химиотерапевтического препарата монометил ауристинина Е (ММАЕ), действующего на микротрубочки. ЭВ получил одобрение FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в декабре 2019 г. на основании данных исследования II фазы EV-201 в рамках программы ускоренного рассмотрения благодаря достижению высокой частоты объективных ответов при лечении пациентов с неоперабельным местно-распространенным и мРМП, ранее получавших платиносодержащую химиотерапию или ингибиторы контрольных точек. В России препарат одобрен с 2023 г.

Медианы общей выживаемости во всех исследованиях I–III фаз с ЭВ оказались около 1 года и варьировали от 11,7 до 12,91 мес, а выживаемость без прогрессирования была чуть менее 6 мес и варьировала от 5,5 до 5,8 мес. В исследовании UNITE, основанном на данных рутинной практики, показатели медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости с момента начала терапии ЭВ были чуть выше, чем в рандомизированных исследованиях, и составили 6,8 и 14,4 мес соответственно. Частота объективных ответов во всех клинических исследованиях оказалась выше 40 %, в частности в исследовании I фазы EV-101 она составила 43 %, II фазы EV-201 – 44 %, III фазы EV-301 – 41 %, а в UNITE – 52 %, а зарегистрированная частота полных ответов – 5; 12; 6,9 и 7 % соответственно. В клиническом исследовании III фазы EV-301 терапия ЭВ снижала риск смерти на 30 % по сравнению со стандартным лечением (СЛ) и значительно увеличивала общую выживаемость с 8,94 мес в группе СЛ до 12,91 мес в группе ЭВ. Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37 % в группе ЭВ, а медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 3,71 мес в группе СЛ до 5,5 мес в группе ЭВ ($p < 0,00001$). Также частота объективных ответов была выше более чем в 2 раза для ЭВ по сравнению со СЛ: 41,32 % против 18,58 %. Около 30 % пациентов группы ЭВ живы ко 2-му году исследования по сравнению с 20 % в группе СЛ. Профиль безопасности также демонстрирует схожие результаты с промежуточными и первичными анализами. Показатели нежелательных явлений, связанных с лечением, III степени и выше были постоянными в группе ЭВ как при промежуточных, так и при первичных анализах исследования EV-301 (51,4 и 52,4 % соответственно) и сопоставимы с таковыми в группе СЛ (49,8 и 50,5 % соответственно). Самыми частыми нежелательными явлениями в группе пациентов, получающих терапию ЭВ, являются сыпь, гипергликемия и периферическая полинейропатия. При этом сохранялось лучшее качество жизни при терапии ЭВ по сравнению со стандартной химиотерапией, что подтверждает безопасность и эффективность ЭВ в популяции больных уротелиальной карциномой.

Ключевые слова: уротелиальный рак, метастатический рак мочевого пузыря, энфортумаб ведотин

Для цитирования: Калпинский А.С., Маилян О.А. Новые возможности терапии 2-й и последующих линий метастатического уротелиального рака. Онкоурология 2024;20(4):75–89.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89>

New capabilities of 2nd and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer

A.S. Kalpinskiy, O.A. Mailyan

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

Contacts: Alexey Sergeevich Kalpinskiy dr.kalpinskiy@gmail.com

According to the World Health Organization data, in 2022 bladder cancer (BC) was the 9th (614,298) most common cancer. In Russia, most patients (58.8 %) were diagnosed with non-muscle invasive BC (stage I) but the percentage of muscle invasive cancer (stages II–III) and metastatic BC (mBC) remains high: 32.1 and 8.3 % cases, respectively. Mortality in patients with BC in the first year since diagnosis remains high: 12.28 %. Decrease in BC mortality in the last 10 years in Russia by 22.84 % is probably due to development of new more effective drugs for mBC treatment which are the subject of this literature review.

Currently, the 2nd line standards of treatment of patients with mBC changed due to appearance in the guidelines of the majority of the world oncological societies of new drugs classified as conjugated and targeted drugs. In patients with progression during platinum-based chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors, therapy with conjugate enfortumab vedotin (EV) is possible.

Enfortumab vedotin is the first of its class drug, a conjugate of a monoclonal antibody against the nectin-4 protein which is highly expressed by urothelial carcinoma and a cytotoxic chemotherapy drug monomethyl auristatin E (MMAE) affecting microtubules. EV was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in December of 2019 based on phase II trial EV-201 as part of the expedited review program due to high rate of objective responses in patients with inoperable locally advanced and mBC who previously received platinum-based chemotherapy and immune checkpoint inhibitors. In Russia, the drug was approved in 2023.

Median overall survival in all phase I–III EV trials were around 1 year and varied between 11.7 and 12.91 months, progression-free survival was a little below 6 months and varied between 5.5 and 5.8 months. In the UNITE trial based on routine practice data, median progression-free survival and overall survival since the start of EV therapy were a little higher than in the randomized trials: 6.8 and 14.4 months, respectively. Objective response rate in all clinical trials was above 40 %; in particular, in phase I trial EV-101 it was 43 %, in phase II trial EV-201 – 44 %, in phase III trial EV-301 – 41 %, and in UNITE – 52 %, while complete response rates were 5; 12; 6.9 and 7 %, respectively. In phase III clinical trial EV-301, EV therapy decreased the risk of death by 30 % compared to standard treatment (ST) and significantly increased overall survival from 8.94 months in the ST group to 12.91 months in the EV group. The risk of progression and death decreased by 37 % in the EV group, and median progression-free survival increased from 3.71 months in the ST group to 5.5 months in the EV group ($p < 0.00001$). Additionally, objective response rate was more than 2-fold higher for EV compared to ST: 41.32 % versus 18.58 %. Approximately 30 % of patients in the EV group are alive at year 2 of the study compared to 20 % in the ST group. Safety profile also demonstrates similar results to the intermediate and primary analyses. The rates of treatment-associated adverse events of grade III or higher in the EV group in both intermediate and primary analyses of the EV-301 trial (51.4 and 52.4 %, respectively) were similar to the rates in the ST group (49.8 % and 50.5 %, respectively). The most common adverse events in the EV therapy group were rash, hyperglycemia, and peripheral neuropathy. At the same time, quality of life in the EV therapy group was higher compared to the standard therapy which confirms safety and effectiveness of EV in patients with urothelial carcinoma.

Keywords: urothelial carcinoma, metastatic bladder cancer, enfortumab vedotin

For citation: Kalpinskiy A.S., Mailyan O.A. New capabilities of 2nd and subsequent therapy lines in metastatic urothelial cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):75–89. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-75-89>

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. рак мочевого пузыря (РМП) занимал 2-е место в структуре заболеваемости после рака предстательной железы среди других онкоурологических патологий, 9-е место (614 298) в структуре общей онкологической заболеваемости и 13-е место (220 596) в структуре общей онкологической смертности. В России в 2023 г. было зарегистрировано 17 326 новых случаев РМП и 6005 пациентов умерли от этого забо-

левания. Стандартизированный показатель заболеваемости РМП составил 5,96 случая на 100 тыс. населения, смертности – 1,85 случая на 100 тыс. Снижение смертности за последние 10 лет составило 22,84 %, а заболеваемости – 4,15 %. Средний возраст больных РМП – 67,9 года, но в работоспособном возрасте 40–59 лет данное заболевание встречается почти у каждого 6-го пациента, у 17,4 % от общего числа пациентов. Несмотря на то что у большинства (58,8 %) пациентов диагностировали немышечно-инвазивный РМП

(I стадия), доля местно-распространенного заболевания и метастатического РМП (мРМП) остается высокой. Так, мышечно-инвазивный (II–III стадии) РМП выявили у 32,1 %, а мРМП – у 8,3 % пациентов. Летальность больных РМП в течение года с момента установки диагноза по-прежнему остается высокой и составляет 12,28 %. Достижение динамики в снижении показателя смертности от РМП в России за последние 10 лет на 22,84 %, вероятнее всего, связано с появлением новых более эффективных препаратов для лечения мРМП, о которых пойдет речь в данном обзоре литературы [1, 2].

Стандарты терапии метастатического уротелиального рака

Самый распространенный гистологический вариант РМП – это уротелиальная карцинома (УК) (>90 % случаев). В большинство рандомизированных исследований включали преимущественно больных УК. Стандартом лекарственного лечения 1-й линии больных РМП остается комбинированная платиносодержащая химиотерапия (пХТ) на основе цисплатина, однако ее могут получить около 50 % больных согласно критериям MD Galsky. Если пациенты не подходят для пХТ на основе цисплатина, то им может быть рекомендована пХТ на основе карбоплатина (40 % больных). Пациентам с зарегистрированными ответами (полный (ПО), частичный (ЧО) ответ или стабилизация заболевания (СЗ)) по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) далее должна быть назначена поддерживающая иммунотерапия препаратом авелумаб, так как в рандомизированном исследовании III фазы Javelin Bladder продемонстрировано статистически значимое увеличение как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ). У пациентов, не подходящих для пХТ с цисплатином, у которых опухоль высоко экспрессирует лиганд запрограммированной смерти 1 (programmed death ligand-1, PD-L1), или у пациентов, которые не являются кандидатами на пХТ (около 10 %), применение ингибиторов контрольных точек (икТ) атезолизумаба или пембролизумаба – еще один альтернативный вариант терапии 1-й линии мРМП.

Несмотря на эффективность пХТ и икТ, у большинства пациентов со временем регистрируют прогрессирование мРМП. Медиана ОВ при использовании данных лекарственных препаратов до недавнего времени составляла от 10 до 14 мес, 5-летняя ОВ – ~8 %. В связи с этим необходимы новые и эффективные методы лечения, которые продемонстрируют лучшие показатели 5-летней выживаемости, в частности у больных, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения икТ, химиотерапии или применения обоих методов [3–6].

До недавнего времени у пациентов, имеющих прогрессирование на фоне пХТ, во 2-й линии лечения в основном применяли иммунотерапию икТ пембролизумабом, ниволумабом или атезолизумабом, а в качестве альтернативных вариантов – химиотерапию винфлунином или таксанами (доцетаксел, паклитаксел). В настоящее время для больных мРМП стандарты лечения 2-й линии изменились за счет появления в рекомендациях большинства мировых онкологических сообществ новых групп препаратов, относящихся к конъюгатам и таргетным препаратам. У некоторых больных (до 20 %) с распространенным или мРМП с наличием мутации рецепторов фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 2 или 3 возможно назначение таргетной терапии ингибитором FGFR эрдафитинибом. У больных, у которых отмечено прогрессирование на фоне пХТ и/или иммунотерапии икТ, возможно проведение терапии конъюгатами энфортумабом ведотином (ЭВ) и сацитумабом говитеканом.

Энфортумаб ведотин – конъюгат моноклонального антитела с цитостатиком к белку нектину 4 – получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в декабре 2019 г. на основании данных исследования II фазы EV-201 в рамках программы ускоренного рассмотрения благодаря достигнутой высокой частоте объективного ответа (ЧОО) при лечении пациентов с неоперабельным местно-распространенным и мРМП, ранее получивших пХТ или икТ.

Сацитумаб говитекан – конъюгат моноклонального антитела к белку TROP2 (trophoblast cell surface antigen 2) – также получил ускоренное одобрение FDA в апреле 2021 г. в схожей группе больных на основании данных исследования II фазы TROPHY U-01, в котором препарат продемонстрировал высокие ЧОО и длительность ответов (ДО). Однако в связи с недостижимыми первичными и вторичными целями, а также с высокой токсичностью в исследовании III фазы TROPiCS-04 компания-производитель Gilead планирует отозвать показания сацитумаба говитекана для мРМП.

В терапии 3-й линии после прогрессирования на фоне пХТ и икТ при условии наличия положительного статуса HER2 (human epidermal growth factor 2) с высокой экспрессией ИHC 3+ можно использовать трастузумаб дерукстекан – еще один конъюгат моноклонального антитела к белку HER2.

В настоящем обзоре будут описаны фармакология, клиническая эффективность и побочные эффекты зарегистрированного в России и большинстве стран мира нового препарата для 2-й и последующих линий терапии мРМП – ЭВ [7–24].

Механизм действия энфортумаба ведотина

Энфортумаб ведотин — это первый, уникальный в своем классе препарат, представляющий собой конъюгат моноклонального антитела к белку нектину 4, который высоко экспрессирует при УК, и цитотоксического химиотерапевтического препарата монометил ауристатина E (ММАЕ), действующего на микротрубочки. ЭВ представляет собой полностью человеческое антитело IgG1 каппа, конъюгированное с ММАЕ посредством расщепляемого протеазой линкера малеимидокапроилваллин-цитруллина. Нектин 4 также известен как полиовирусный рецепторсвязанный белок 4 (poliovirus receptor-related protein, PVRL4) и является иммуноглобулиноподобной молекулой адгезии. Нектин 4 опосредует кальцийнезависимую клеточную адгезию в адгезионных соединениях. Нектин 4 дифференциально активируется в некоторых злокачественных новообразованиях. Самая высокая экспрессия нектин-4 наблюдается при РМП, раке поджелудочной железы и молочной железы. В нормальных человеческих тканях нектин 4 демонстрирует слабую или умеренную экспрессию в коже, слюнных железах, нормальном эпителии мочевого пузыря, пищеводе, желудке и молочной железе. Слабую экспрессию можно обнаружить в нормальных тканях гипофиза, гортани, мочеточника, матки, плаценты и яичек. В исследовании P.M. Challita-Eid и соавт. экспрессию нектин-4 выявили в 87 % случаев при изучении биообразцов от 524 больных РМП. Экспрессия нектин-4 у больных раком верхних мочевых путей встречалась чуть реже — в 67 % случаев. Механизм действия ЭВ связан с целенаправленной доставкой цитотоксического препарата ММАЕ непосредственно в опухолевые клетки для их уничтожения.

ЭВ связывается с нектином 4, белком, экспрессируемым на поверхности опухолевых клеток, и попадает в клетку посредством эндоцитоза. Попав внутрь клетки, ЭВ разрушается в лизосоме, которая высвобождает ММАЕ, разрушающий сеть микротрубочек клетки, что приводит к ее гибели (рис. 1) [25–30].

Эффективность и безопасность энфортумаба ведотина в клинических исследованиях

Клинические исследования I фазы

Фармакокинетические данные ЭВ были получены из 3 исследований I фазы и 1 исследования II фазы. Пиковая концентрация ЭВ как моноклонального антитела конъюгата наблюдалась в конце инфузии, а пиковая концентрация ММАЕ была обнаружена примерно через 2 дня после инфузии. Период полураспада ЭВ как моноклонального антитела конъюгата — около 3,4 дня, в то время как период полураспада ММАЕ — 2,4 дня. ММАЕ метаболизируется в основном печеночным ферментом CYP3A4. Несмотря на то что выведение ЭВ не описано, в предыдущих исследованиях продемонстрировано, что выведение ММАЕ составляет 17 % с калом и 6 % с мочой. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью продемонстрировано 48 % увеличение площади под кривой (AUC) ММАЕ. У пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью значительных изменений в AUC ММАЕ не выявлено [31].

Первоначально ЭВ был изучен в клиническом исследовании I фазы EV-101, в которое включили пациентов с опухолями, положительными по нектину 4, в том числе с УК, которые получили по крайней мере

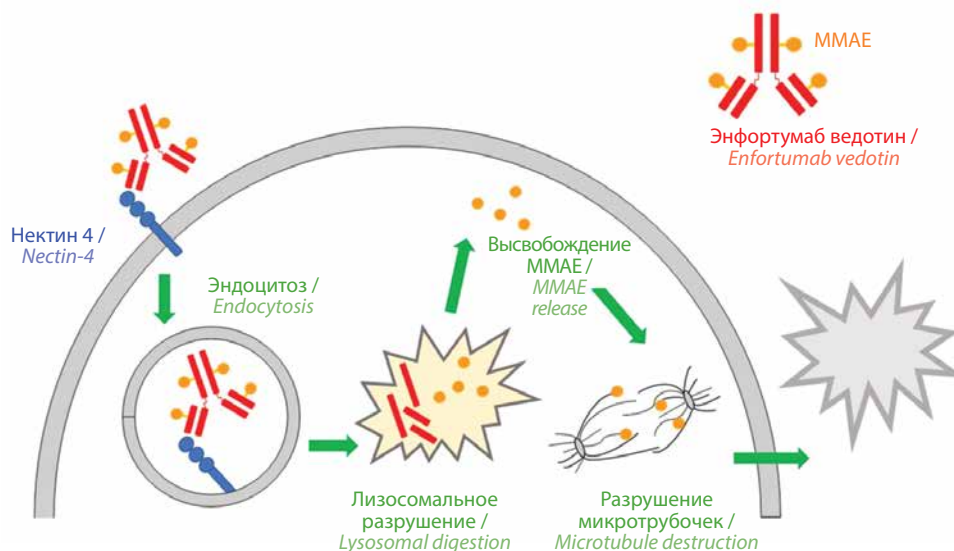


Рис. 1. Механизм действия энфортумаба ведотина (адаптировано из [30]). ММАЕ — монометил ауристатин E
Fig. 1. Enfortumab vedotin mechanism of action (adapted from [30]). MMAE — monomethyl auristatin E

1 курс пХТ или не подходили для пХТ на основе цисплатина. Поскольку почти у всех пациентов с УК были опухоли, которые экспрессировали высокие уровни нектина 4, требование к экспрессии нектина 4 удалили для пациентов с УК в поправке к протоколу. Исследование состояло из 3 частей. В части А исследования изучали эскалацию дозы ЭВ в зависимости от массы тела, включая 0,5; 0,75; 1,0 и 1,25 мг/кг внутривенно в течение 30 мин в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. В часть А вошел 21 пациент с УК мочевого пузыря, почечной лоханки или мочеточника. В часть В исследования включили когорты пациентов с метастатической УК (мУК), тяжелой почечной недостаточностью, немелкоклеточным раком легкого и раком яичника, для которых результаты пока не опубликованы. Часть С представляла собой когорту пациентов с мУК, которые ранее получали терапию иКТ и ЭВ в дозе 1,25 мг/кг внутривенно по той же схеме, что и в части А. В частях А и С приняли участие 155 пациентов с мУК, включая 71 % с мРМП и 25 % с УК верхних мочевых путей. Висцеральные метастазы как неблагоприятный фактор на этапе включения в исследование диагностировали у 77 % пациентов. Основными целями исследования EV-101 были оценка безопасности, переносимости и определение фармакокинетического профиля, а противоопухолевая эффективность являлась вторичной целью.

По крайней мере одно нежелательное явление (НЯ), возможно связанное с ЭВ, зарегистрировали у 94 % пациентов. Наиболее частые НЯ включали усталость (53 %), алопецию (46 %), снижение аппетита (42 %), дисгевзию (38 %), тошноту (38 %), периферическую сенсорную нейропатию (38 %), зуд (35 %), диарею (33 %) и сыпь (27 %). Тяжелые НЯ, связанные с лечением (СЛНЯ), \geq III степени тяжести зарегистрировали у 34 % пациентов с гипергликемией как единственным СЛНЯ, возникшим у \geq 5 % больных. Наиболее распространенным СЛНЯ, приведшим к прекращению терапии, была периферическая сенсорная нейропатия (3 %).

Энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг получили 112 пациентов с мУК. ЧОО составила 43 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 33,6–52,6), частота ПО – 5 %, СЗ зафиксирована у 29 % пациентов. Медиана ДО составила 7,4 мес (95 % ДИ 5,6–9,6), а ЧОО при УК верхних мочевых путей – 47,6 %. У больных с метастазами в печени ЧО зарегистрировали в 36 % случаев. ЧОО у больных, не получавших иКТ, составила 43,5 %, у получавших иКТ – 42,7 %, а у получавших таксаны – 33,3 %, что в целом сопоставимо с данными в общей популяции. У больных в возрасте старше 75 лет ЧОО составила 38,1 %. Медиана ОВ в общей популяции пациентов превысила 1 год и составила 12,3 мес (95 % ДИ 9,3–15,3), а у больных, получавших иКТ, – 12,3 мес (95 % ДИ 9,3–16,1).

Таким образом, в исследовании EV-101 ЭВ продемонстрировал высокую онкологическую эффектив-

ность и удовлетворительную переносимость. Рекомендуемую дозу для исследования II фазы установили как 1,25 мг/кг в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед [32].

Клиническое исследование II фазы

Одногрупповое двухкогортное исследование II фазы EV-201 оценивало эффективность терапии ЭВ у пациентов с мУК после пХТ и лечения иКТ. В когорту 1 включили пациентов, которые получали как пХТ, так и терапию иКТ, а в когорту 2 – пациентов, у которых во 2-й линии использовали ЭВ, которые не подходили для пХТ цисплатином и получили предшествующую терапию иКТ. В когорту 1 вошли 128 пациентов из США и Японии в период с 8 октября 2017 г. по 2 июля 2018 г. Висцеральные метастазы выявили у 90 % пациентов, из них метастазы в печени – у 40 %. Пациенты получили интенсивное предварительное лечение, и медиана предшествующих линий терапии составила 3. Первичной конечной целью была ЧОО, вторичными конечными целями – ДО, ВБП, ОВ, безопасность и переносимость. ЧОО по данным независимого центрального пересмотра составила 44 % (95 % ДИ 35,1–53,2), частота ПО – 12 %, СЗ отмечена в 28 % случаев. Медиана ДО составила 7,6 (0,95–11,3+) мес (95 % ДИ 4,93–7,46). ЧОО была схожей независимо от локализации метастазов (включая метастазы в печени) или числа предшествующих линий терапии. Медиана ВБП составила 5,8 мес (95 % ДИ 4,9–7,5), а ОВ – 11,7 мес (95 % ДИ 9,1–не достигнуто). Наиболее распространенными НЯ любой степени тяжести были усталость (50 %), алопеция (49 %), снижение аппетита (44 %), дисгевзия (40 %), периферическая сенсорная нейропатия (40 %), тошнота (39 %), диарея (32 %) и сыпь (22 %). СЛНЯ III степени тяжести или выше зарегистрированы у 54 % пациентов, наиболее распространенными из которых были нейтропения (8 %) (фебрильная нейтропения – у 4 %), анемия (7 %), усталость (6 %) и сыпь (4 %). Снижение дозы потребовалось 32 % пациентов, 12 % прекратили лечение из-за побочных эффектов [33].

В когорту 2 во всем мире в период с 8 октября 2017 г. по 11 февраля 2020 г. включили 91 пациента с мУК или смешанной гистологией, которые ранее получали лечение иКТ и не подходили для пХТ. Первичной целью являлась ЧОО по данным слепого независимого центрального пересмотра, а вторичными конечными целями – ДО, уровень контроля над заболеванием, ВБП, ОВ, безопасность и переносимость. Пациенты считались не подходящими для терапии на основе цисплатина из-за статуса по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) 2 (7 %), клиренса креатинина 30–60 мл/мин (66 %), потери слуха II степени тяжести или выше (15 %) или более чем одного из этих критериев (12 %). ЧОО составила 52 % (95 % ДИ 41–62), из которых ПО зарегистрировали у 20 %, а ЧО – у 31 % пациентов.

Уменьшение целевых очагов наблюдали у 88 % пациентов. ЧОО была постоянной во всех анализируемых подгруппах и оказалась выше 40 %. Медиана ДО составила 10,9 мес, медиана ВБП – 5,8 мес (95 % ДИ 5,03–8,28), а уровень контроля над заболеванием на 16-й неделе – 58 %. Медиана ОВ составила 14,7 мес (95 % ДИ 10,51–18,20). СЛНЯ III степени тяжести или выше зафиксированы у 55 % пациентов, при этом наиболее распространенными были нейтропения (9 %), сыпь (8 %), усталость (7 %), анемия (6 %), диарея (6 %), гипергликемия (6 %), повышение уровня липазы (6 %) и снижение аппетита (6 %). Снижение дозы из-за СЛНЯ потребовалось 46 % пациентов, прекратили лечение 16 %. Связанные с лечением случаи смертельных исходов зарегистрировали у 3 (3 %) больных из-за острого почечного повреждения, метаболического ацидоза и синдрома полиорганной недостаточности. Именно данные исследования II фазы EV-201 способствовали ускоренному одобрению FDA в декабре 2019 г. ЭВ для лечения пациентов с неоперабельным местно-распространенным и мРМП, ранее получавших лекарственную терапию пХТ или иКТ [34, 35].

Клиническое исследование III фазы

Эффективность препарата ЭВ в сравнении со стандартным лечением (СЛ) у пациентов с местно-распространенной УК или мРМП, которые ранее получили пХТ и терапию иКТ, изучали в открытом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы EV-301. Критериями включения в исследование EV-301 являлись возраст ≥ 18 лет, патоморфологическая или цитологическая верификация УК, радиологическое подтверждение мРМП или неоперабельного местно-распространенного РМП на момент постановки диагноза, статус по шкале ECOG 0 или 1, лечение пХТ, зарегистрированный рецидив или прогрессирование по данным рентгенологических методов обследования во время или после лечения иКТ. Также для пациентов, которые получали пХТ в неoadьювантном или адьювантном режиме, прогрессирование должно быть зарегистрировано в течение 12 мес после завершения лечения. Критерии исключения: предшествующая сенсорная или моторная полинейропатия II степени или выше с продолжающимся клинически значимым токсическим воздействием, связанным с предыдущим курсом лекарственной терапии; наличие метастазов в центральной нервной системе; неконтролируемый сахарный диабет; активный кератит или язва роговицы; более чем 1 курс пХТ для местно-распространенного или мРМП, включая неoadьювантный и адьювантный режимы. Со всеми критериями включения и исключения можно ознакомиться в протоколе исследования.

Пациентов рандомизировали на 2 группы в соотношении 1:1 – ЭВ против СЛ (со стратификацией по наличию метастазов в печени, статусу по шкале ECOG

и регионам мира). ЭВ вводили пациентам внутривенно в дозе 1,25 мг/кг массы тела в течение 30 мин в 1, 8 и 15-й дни цикла (цикл 28 дней). Исследователи назначали СЛ по одной из следующих схем: доцетаксел 75 мг/м² площади поверхности тела внутривенно в течение 60 мин; паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 ч; винфлуинин (в тех странах, где лекарственный препарат одобрен и зарегистрирован для лечения УК) в дозе 320 мг/м² внутривенно в течение 20 мин. Пациентам, которые получали лекарственную терапию ЭВ или винфлуинином, не требовалась предварительная премедикация, в то время как у всех пациентов при лечении доцетакселом или паклитакселом выполняли премедикацию для предотвращения реакции гиперчувствительности или задержки жидкости в организме [36].

Главная цель исследования – оценить ОВ у пациентов с местно-распространенным или мРМП. Дополнительные цели – оценить ВБП и клинический ответ по критериям RECIST 1.1. НЯ классифицировали в соответствии с критериями CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03. Радиологическое обследование выполняли при скрининге и далее каждые 8 нед, у пациентов с костными метастазами проводили остеосцинтиграфию в момент скрининга и каждые 8 нед. Для оценки ОВ и ВБП применяли метод построения кривых Каплана–Майера. Сравнение между группами проводили с помощью стратифицированного *log-rank*-критерия. Регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса применяли для оценки отношения рисков (ОР) и 95 % ДИ. ЧОО сравнивали с помощью теста Кокрана–Мантеля–Хензеля. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistical Analysis System (SAS Institute), версия 9.2 и выше.

В исследование включили 608 больных местно-распространенным неоперабельным или мРМП: 301 – в группу ЭВ, 307 – в группу СЛ (рис. 2). В группе СЛ препарат доцетаксел получили 117 пациентов, паклитаксел – 112, винфлуинин – 78. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 68 (30–88) лет, большинство (77,3 %) пациентов были мужского пола. В группе ЭВ висцеральные метастазы диагностировали у 77,7 % пациентов, в группе СЛ – у 81,7 %. Число пациентов с метастазами в печени было одинаковым (30,9 %) в обеих группах [36].

T. Powles и соавт. опубликовали промежуточный анализ данных исследования EV-301 при медиане наблюдения 11,1 мес в феврале 2021 г. ОВ оказалась выше в группе ЭВ, чем в группе СЛ, медиана ОВ составила 12,88 мес против 8,97 мес, а риск смерти снизился на 30 % (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,89; $p = 0,001$). ВБП также была выше в группе ЭВ, чем в группе СЛ, медиана ВБП составила 5,55 мес против

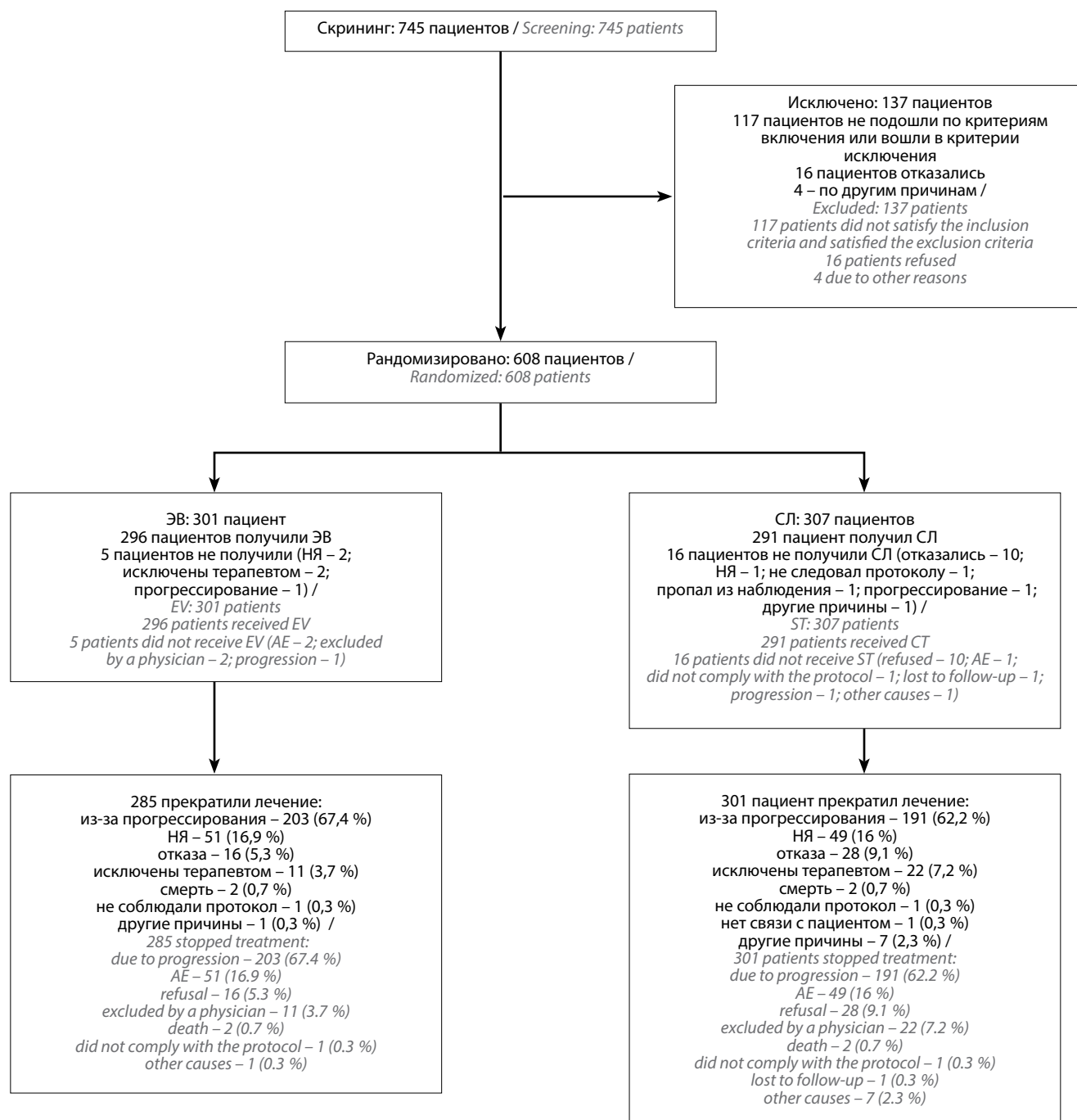


Рис. 2. Скрининг, рандомизация и лечение в исследовании III фазы EV-301. ЭВ – энфортумаб ведотин; НЯ – нежелательные явления; СЛ – стандартное лечение
Fig. 2. Screening, randomization, and treatment in the phase III trial EV-301. EV – enfortumab vedotin; AE – adverse events; ST – standard treatment

3,71 мес, а риск прогрессирования или смерти снизился на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ, 0,51–0,75; $p < 0,001$). Частота СЛНЯ оказалась одинаковой в обеих группах: 93,9 % в группе ЭВ и 91,8 % в группе СЛ. Частота НЯ III степени тяжести или выше также была одинаковой в обеих группах: 51,4 и 49,8 % соответственно [36].

Результаты долгосрочного анализа данных исследования EV-301 при медиане наблюдения 23,75 мес опубликовали в 2023 г. J.E. Rosenberg и соавт. Исследователи озвучили финальные данные исследования по состоянию на 30 июля 2021 г. Прекратили лечение 285 (94,7 %) пациентов группы ЭВ и 301 (98 %) пациент

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование III фазы EV-301

Table 1. Characteristics of the patients included in the phase III trial EV-301

Характеристика Characteristic	Энфортумаб ведотин (n = 301) Enfortumab vedotin (n = 301)	Стандартное лечение (n = 307) Standard treatment (n = 307)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	68 (34–85)	68 (30–88)
Возраст ≥75 лет, n (%) Age ≥75 years, n (%)	52 (17,3)	68 (22,1)
Пол, n (%): Gender, n (%):		
мужской male	238 (79,1)	232 (75,6)
женский female	63 (20,9)	75 (24,4)
Географический регион, n (%): Geographical region, n (%):		
Западная Европа Western Europe	126 (41,9)	129 (42)
США USA	43 (14,3)	44 (14,3)
остальной мир the rest of the world	132 (43,9)	134 (43,6)
Курение, n (%): Smoking, n (%):		
бросил stopped	167 (55,5)	164 (53,4)
курит continues	29 (9,6)	31 (10,1)
никогда не курил never smoked	91 (30,2)	102 (33,2)
неизвестно unknown	14 (4,7)	10 (3,3)
Наличие сахарного диабета или гипергликемии, n (%) Diabetes mellites or hyperglycemia, n (%)	56 (18,6)	58 (18,9)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%):		
0	120 (39,9)	124 (40,4)
1	181 (60,1)	183 (59,6)
Bellmunt score, n (%): Bellmunt score, n (%):		
0–1	201 (66,8)	208 (67,8)
≥2	90 (29,9)	96 (31,3)
не установлено unknown	10 (3,3)	3 (1)
Первичный очаг опухоли, n (%): Primary tumor lesion, n (%):		
верхние мочевые пути upper urinary tract	98 (32,6)	107 (34,9)
мочевой пузырь или другое bladder or other	203 (67,4)	200 (65,1)
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological type of the tumor, n (%):		
уротелиальная карцинома или переходно-клеточная карцинома urothelial carcinoma or transient cell carcinoma	229 (76,1)	230 (75,4)
уротелиальная карцинома, смешанные типы urothelial carcinoma, mixed types	45 (15)	42 (13,8)
другие* other*	27 (9)	33 (10,8)

Окончание табл. 1
 End of table 1

Характеристика Characteristic	Энфортумаб ведотин (n = 301) Enfortumab vedotin (n = 301)	Стандартное лечение (n = 307) Standard treatment (n = 307)
Метастазы, n (%): Metastases, n (%):		
в лимфатических узлах in lymph nodes	34 (11,3)	28 (9,2)
висцеральные visceral	234 (77,7)	250 (81,7)
в печени in liver	93 (30,9)	95 (30,9)
Предшествующая системная терапия, n (%): Previous systemic therapy, n (%):		
1–2	262 (87)	270 (87,9)
≥3	39 (13)	37 (12,1)
Лучший радиологический ответ на предшествующее лечение ингибиторами контрольных точек, n (%): Best radiological response to previous treatment with immune checkpoint inhibitors, n (%):		
положительный positive	61 (20,3)	50 (16,3)
отрицательный negative	207 (68,8)	215 (70)
Медиана времени с момента постановки диагноза местно-распространенного или метастатического рака мочевого пузыря (диапазон), мес Median time since diagnosis of locally advanced or metastatic bladder cancer (range), months	14,8 (0,2–114,1)	13,2 (0,3–118,4)

*Другие гистологические типы опухолей: аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома и псевдосаркоматоидная дифференцировка.
Примечание. Сумма процентов может не составлять 100 в связи с округлением. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; Bellmunt score – от 0 до 3 в зависимости от присутствия факторов риска: уровень гемоглобина менее 10 нг/мл, статус по шкале ECOG более 1 и наличие метастазов в печени.

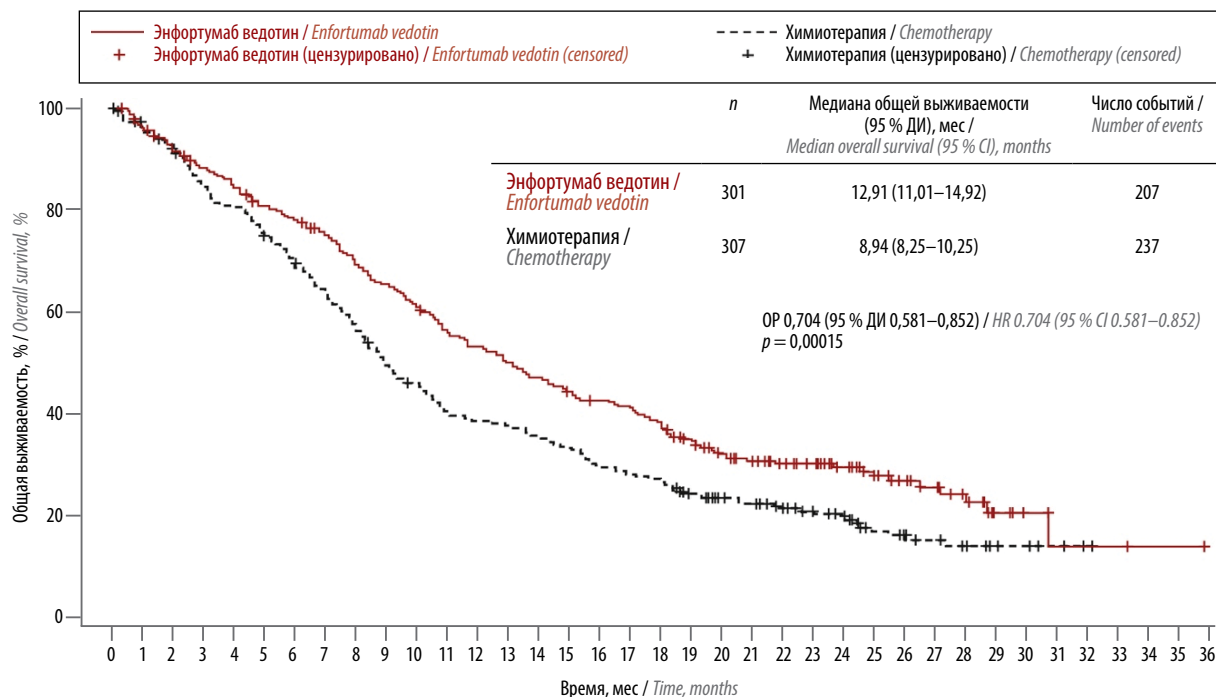
*Other histological types of tumors: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and pseudosarcomatoid differentiation.
 Note. The sum of percentages can be lower than 100 due to rounding. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; Bellmunt score is between 0 and 3 depending on the presence of risk factors: hemoglobin level below 10 ng/mL, ECOG score above 1, and presence of liver metastases.

группы СЛ, причем самой частой причиной прекращения приема лекарственных препаратов было прогрессирование заболевания. На данный отрезок времени зарегистрировали 444 случая смерти: 207 в группе ЭВ, 237 в группе СЛ (см. рис. 2) [37].

Медианы ОВ и ВБП значимо не изменялись по сравнению с данными промежуточного анализа. Так, медиана ОВ в группе ЭВ составила 12,91 (11,01–14,92) мес, в группе СЛ – 8,94 (8,25–10,25) мес. Риск смерти в группе ЭВ был на 30 % ниже по сравнению с группой СЛ (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,58–0,85; $p = 0,00015$) (рис. 3). При проведении подгруппового анализа в большинстве групп зарегистрировали преимущество ОВ в группе ЭВ по сравнению со СЛ, причем достоверное преимущество отмечено как в группе с метастазами в печени (ОР 0,655; 95 % ДИ 0,475–0,902), так и без метастазов в печени (ОР 0,765; 95 % ДИ 0,607–0,963), как в груп-

пе с ответом на терапию иКТ (ОР 0,568; 95 % ДИ 0,357–0,904), так и без ответа на нее (ОР 0,794; 95 % ДИ 0,636–0,991). Наибольшую пользу получили больные после 1–2 линий предшествующей терапии (ОР 0,728; 95 % ДИ 0,596–0,889) и больные мРМП (ОР 0,696; 95 % ДИ 0,556–0,872). Медиана ВБП составила 5,5 (5,32–6,28) мес в группе ЭВ и 3,71 (3,52–3,94) мес в группе СЛ. Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37 % в группе ЭВ (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,53–0,76; $p < 0,00001$) (рис. 4) [37].

Зарегистрированная ЧОО оказалась выше в группе ЭВ по сравнению со СЛ – 41,32 % (95 % ДИ 35,57–47,25 %) против 18,58 % (95 % ДИ 14,32–23,49 %) соответственно ($p < 0,001$). Контроля над заболеванием достигли 71,88 % больных (95 % ДИ 66,30–76,99 %) в группе ЭВ и 53,38 % больных (95 % ДИ 47,52–59,17 %) в группе СЛ ($p < 0,001$). Число пациентов



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Энфортумаб ведотин / Enfortumab vedotin	301	286	272	257	246	234	226	213	197	186	174	159	150	141	133	124	118	115	106	86	73	63	55	50	41	31	24	20	14	7	4	2	2	2	1	1	0	
Химиотерапия / Chemotherapy	307	288	274	250	238	219	203	186	168	142	132	116	111	108	102	96	85	81	78	65	58	54	46	40	32	22	17	13	10	6	5	3	1	0	0	0	0	0

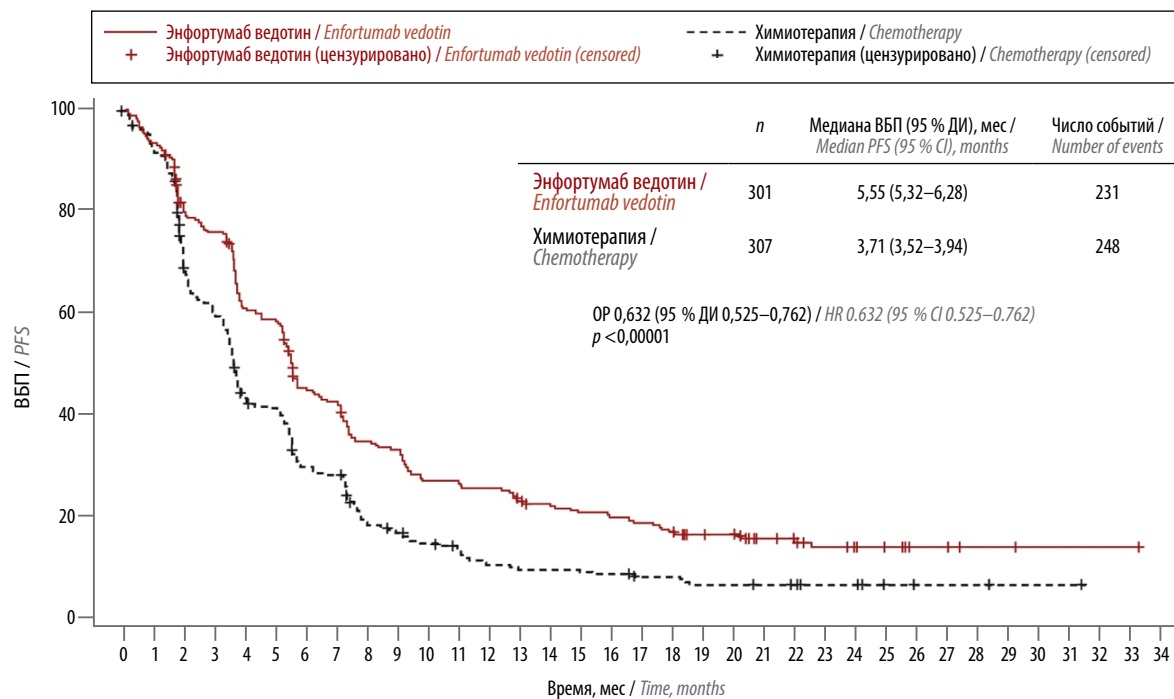
Рис. 3. Общая выживаемость. Здесь и на рис. 4: ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков
 Fig. 3. Overall survival. Here and in Fig. 4: CI – confidence interval; HR – hazard ratio

без прогрессирования в течение 24 мес в подгруппах с ПО или ЧО составило 26,4 и 19,1 % в группах ЭВ и СЛ соответственно [37].

В популяции, включенной в анализ безопасности, медиана продолжительности лечения составила 4,99 (0,5–29,9) мес в группе ЭВ и 3,45 (0,2–26,4) мес в группе СЛ. СЛНЯ в группе ЭВ зарегистрировали у 93,9 % пациентов против 91,8 % в группе СЛ, а серьезные НЯ – у 22,6 % против 23,4 % соответственно. Частота СЛНЯ III степени и выше составила около 50 % (в группе ЭВ – 52,4 %, в группе СЛ – 50,5 %). Такие СЛНЯ III степени тяжести и выше, как нейтропения, лейкоцитопения и анемия, диагностировали чаще в группе СЛ, в то время как в группе ЭВ чаще регистрировали макулопапулезную сыпь, утомляемость и периферическую сенсорную нейропатию. Особый интерес в группе ЭВ среди НЯ всех степеней тяжести вызывают кожные реакции в 47,3 % случаев, а в группе СЛ – в 15,8 %; периферическая полинейропатия – 48 % против 31,6 %; гипергликемия – 6,8 % против 0,3 %. Частота кожных реакций III степени тяжести и выше в группе ЭВ (14,9 %) против СЛ (0,7 %) включает следующие проявления: сыпь, стоматит, токсидермия, конъюнктивит, буллезный

дерматит, отшелушивание кожи, волдыри, мультиформная эритема, фиксированная эритема, язвы ротовой полости и пузырчатка (табл. 2). Медиана времени до проявления первой кожной реакции в группе ЭВ составила 0,45 (0,03–12,68) мес, в группе СЛ – 0,66 (0,07–9,56) мес, до периферической полинейропатии – 2,81 (0,03–13,04) мес и 0,85 (0,03–9,03) мес, до гипергликемии – 0,62 (0,26–13,37) мес и 1,41 (1,41–1,41) мес соответственно [37].

В 2024 г. опубликован анализ качества жизни пациентов в исследовании EV-301. Анализ качества жизни провели с использованием утвержденных опросников качества жизни EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Европейская организация по исследованию и лечению рака) Core 30 (QLQ-C30) на исходном уровне, еженедельно в течение первых 12 нед, а затем каждые 12 нед до прекращения лечения. Опросники заполнили 91 % больных в группе ЭВ (*n* = 301) и 89 % в группе СЛ (*n* = 307); соответствующие средние показатели от исходного уровня до 12-й недели составили 70 и 67 % соответственно. У пациентов, получавших ЭВ, по сравнению со СЛ был меньше болевой синдром (разница в изменении



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Энфортумаб ведотин / Enfortumab vedotin	301	269	224	208	165	159	118	111	89	85	69	69	65	57	51	47	45	42	38	32	31	21	20	14	12	8	4	4	2	2	1	1	1	1	0
Химиотерапия / Chemotherapy	307	260	201	167	117	108	76	72	46	40	32	29	21	20	19	19	17	14	14	11	11	10	9	7	7	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0

Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

Fig. 4. Progression-free survival (PFS)

Таблица 2. Нежелательные явления, n (%)

Table 2. Adverse event, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Энфортумаб ведотин (n = 296) Enfortumab vedotin (n = 296)		Стандартное лечение (n = 291) Standard treatment (n = 291)	
	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III
Алопеция Alopecia	135 (45,6)	Н/д N/d	108 (37,1)	Н/д N/d
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	103 (34,8)	15 (5,1)	63 (21,6)	6 (2,1)
Зуд Itch	96 (32,4)	4 (1,4)	14 (4,8)	1 (0,3)
Усталость Fatigue	93 (31,4)	20 (6,8)	66 (22,7)	13 (4,5)
Снижение аппетита Loss of appetite	92 (31,1)	9 (3,0)	69 (23,7)	5 (1,7)
Диарея Diarrhea	74 (25,0)	10 (3,4)	49 (16,8)	5 (1,8)
Дисгевзия Dysgeusia	73 (24,7)	Н/д N/d	22 (7,6)	Н/д N/d

Нежелательное явление Adverse event	Энфортумаб ведотин (n = 296) Enfortumab vedotin (n = 296)		Стандартное лечение (n = 291) Standard treatment (n = 291)	
	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III	Любая степень Any grade	≥III степени Grade ≥III
Тошнота Nausea	71 (24,0)	3 (1,0)	64 (22,0)	4 (1,4)
Макулопапулезная сыпь Maculopapular rash	50 (16,9)	22 (7,4)	5 (1,7)	0
Анемия Anemia	34 (11,5)	8 (2,7)	63 (21,6)	23 (7,9)
Снижение количества нейтрофилов Decreased neutrophil count	31 (10,5)	18 (6,1)	51 (17,5)	41 (14,1)
Нейтропения Neutropenia	20 (6,8)	14 (4,7)	25 (8,6)	18 (6,2)
Лейкоцитопения Leukocytopenia	15 (5,1)	4 (1,4)	32 (11,0)	21 (7,2)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	2 (0,7)	2 (0,7)	16 (5,5)	16 (5,5)

Примечание. Н/д – нет данных.
 Note. N/d – no data.

от исходного уровня до 12-й недели 5,7 (95 % ДИ 10,8–0,7; $p = 0,027$) и меньше уровень снижения аппетита (7,3; 95 % ДИ 0,90–13,69; $p = 0,026$). Об улучшении качества жизни в группе ЭВ по сравнению с исходным уровнем сообщило большее число пациентов, чем в группе СЛ; вероятность подтвержденного улучшения по 10 шкалам функций/симптомов QLQ-C30 была в 1,67–2,76 раза выше для ЭВ, чем для СЛ. У пациентов группы ЭВ регистрировали меньшей интенсивности показатели болевого синдрома и усталости, также ролевого, эмоционального и социального функционирования (все значения $p < 0,05$). ЭВ отсрочил время до первого подтвержденного ухудшения глобального состояния здоровья ($p = 0,027$), но снижение аппетита происходило раньше ($p = 0,009$) по сравнению со СЛ [38].

Данные исследований энфортумаба ведотина в рутинной практике

Результаты одного из наиболее крупных многоцентровых ретроспективных исследований UNITE по изучению ЭВ в монорежиме во 2-й и последующих линиях терапии мУК в рутинной практике опубликовали в 2021 г. V. Koshkin и соавт. Исследователи включили в анализ 260 пациентов. Критериями включения являлись: подтвержденная патоморфологическим исследованием УК, местно-распространенный или мРМП, наличие рентгенологических данных пациентов, которые получили терапию ЭВ (как минимум

1 полноценный курс). Пациентов включили как из клинических исследований (22 %), так и из рутинной онкологической практики (78 %), что позволило обеспечить широкий спектр клинических наблюдений. Также дополнительно проанализировали подгруппы пациентов с мутациями FGFR3 и различными гистологическими подтипами опухолей. Медиана времени наблюдения составила 35,9 мес с момента установления диагноза до даты последнего визита, в то время как медиана времени с момента установления диагноза до выявления распространенной УК составила 10,9 мес. Медиана времени с момента установления диагноза распространенной УК и до начала терапии ЭВ – 12 мес. Многие пациенты (67 %) получали ЭВ после 2 и более предшествующих линий терапии мУК. На момент начала терапии ЭВ у 32 % пациентов диагностировали метастазы в печени, у 80 % – висцеральные метастазы. На момент проведения анализа медиана времени наблюдения от начала терапии ЭВ составила 7,2 (интерквартильный размах 3,7–11,6) мес, а медиана продолжительности лечения – 4,1 (интерквартильный размах 1,6–6,9) мес. У 212 (82 %) пациентов зарегистрировали положительный ответ на фоне терапии ЭВ, 50 (24 %) пациентов продолжают лечение ЭВ на момент проведения анализа данных. Причина прекращения терапии ЭВ у 162 (78 %) пациентов – это прогрессирование заболевания (64 %), непереносимость ЭВ (24 %) и другие причины (12 %).

ЧОО составила 52 %, из них ПО зарегистрировали у 7 %, ЧО – у 45 %. Прогрессирование заболевания как наилучший ответ на терапию выявили у 22 % больных. Медиана времени до регистрации ответа на терапию ЭВ составила 1,9 мес. Медиана ВБП и ОВ с момента начала терапии ЭВ составила 6,8 и 14,4 мес соответственно. На момент проведения анализа данных 135 пациентов живы, зарегистрировано 110 летальных исходов и еще у 15 пациентов статус неизвестен. При проведении подгруппового анализа влияние на ЧОО таких факторов, как статус PD-L1, наличие мутаций FGFR3, возраст, индекс массы тела, статус ТМВ (tumor mutation burden, уровень мутационной нагрузки) ≥ 10 мутаций, а также вид и количество линий предшествующей терапии, наличие костных метастазов, локализация первичной опухоли в мочевом пузыре или в верхних мочевых путях и др., достоверно не доказано. Единственным фактором, оказавшим достоверное влияние на ЧОО, было наличие метастазов в печени, а также имелась тенденция к влиянию гистологического варианта УК. В подгрупповом анализе у пациентов с УК без смешанных патоморфологических подтипов продемонстрированы лучшие показатели ЧОО – 58 % против 42 % ($p = 0,056$). ЧОО у пациентов с метастазами в печени оказалась выше (64 %) по сравнению с пациентами без метастазов в печени (47 %) ($p = 0,04$), однако ОВ в данной подгруппе была ниже (8,3 мес против 15,7 мес; $p = 0,005$). У пациентов с мутациями FGFR3 ЧОО составила 57 %, что также является показателем высокой эффективности ЭВ в данной подгруппе пациентов.

Таким образом, в крупном ретроспективном исследовании UNITE, включившем пациентов с МУК, получавших терапию ЭВ, продемонстрированы данные, еще раз подтверждающие эффективность терапии ЭВ, соответствующую таковой в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях, на основании которых ЭВ одобрили для терапии МУК. Важно, что это включает надежную активность в клинически значимых подгруппах пациентов, таких как пациенты с мутациями FGFR3 и пациенты, ранее исключенные из клинических исследований ЭВ (например, пациенты со значительно сниженной функцией почек, неконтролируемым сахарным диабетом и периферической нейропатией). ЭВ также эффективен для пациентов со смешанной/вариантной гистологией, хотя ЧОО ниже по сравнению с пациентами с «чистой» УК [39].

Обсуждение

В настоящее время крайне мало эффективных лекарственных препаратов для пациентов с МУК, у которых зарегистрировали прогрессирование заболевания после пХТ и иКТ. В рутинной практике пациентам назначают в основном химиотерапию в монорежиме доцетакселом, паклитакселом или винфлунином, не-

смотря на ограниченные проспективные данные и скромные результаты ЧОО и продолжительности ВБП и ОВ [18–23].

Энфортумаб ведотин был подробно изучен в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях, в рамках которых он продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со СЛ у пациентов с местно-распространенным или мРМП, ранее получивших пХТ и иКТ. Так, в клиническом исследовании III фазы EV-301 терапия ЭВ снижала риск смерти на 30 % по сравнению со СЛ и значительно увеличивала ОВ с 8,94 мес в группе СЛ до 12,91 мес в группе ЭВ. Риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37 % в группе ЭВ, а медиана ВБП увеличилась с 3,71 мес в группе СЛ до 5,5 мес в группе ЭВ ($p < 0,00001$). Также результаты ЧОО зарегистрированы выше для ЭВ более чем в 2 раза по сравнению со СЛ: 41,32 % против 18,58 %. Около 30 % пациентов группы ЭВ живы ко 2-му году исследования по сравнению с 20 % в группе СЛ. Профиль безопасности также демонстрирует схожие результаты с промежуточными и первичными анализами. Показатели СЛНЯ III степени и выше были постоянными в группе ЭВ как при промежуточных, так и при первичных анализах исследования EV-301 (51,4 и 52,4 % соответственно) и сопоставимы с таковыми в группе СЛ (49,8 и 50,5 % соответственно). Самыми частыми НЯ в группе пациентов, получающих терапию ЭВ, являются сыпь, гипергликемия и периферическая полинейропатия [36, 37].

Медианы ОВ во всех исследованиях с ЭВ оказались около 1 года и варьировали от 11,7 до 12,91 мес, а ВБП была чуть менее 6 мес и варьировала от 5,5 до 5,8 мес. В исследовании UNITE, основанном на данных рутинной практики, показатели медианы ВБП и ОВ с момента начала терапии ЭВ были чуть выше, чем в рандомизированных исследованиях, и составили 6,8 и 14,4 мес соответственно. ЧОО во всех клинических исследованиях оказалась выше 40 %, в частности в исследовании I фазы EV-101 – 43 %, II фазы EV-201 – 44 %, III фазы EV-301 – 41 %, а в UNITE – 52 %, а зарегистрированная частота ПО – 5; 12; 6,9 и 7 % соответственно [32–39].

Заключение

В настоящее время стандарты лечения больных мРМП 2-й и последующих линий изменились за счет появления в рекомендациях большинства мировых онкологических сообществ новых групп препаратов, относящихся к конъюгатам и таргетным препаратам. ЭВ был подробно изучен в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях, в рамках которых он продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со СЛ у пациентов с местно-распространенным или мРМП, ранее получивших пХТ и иКТ. Медианы ОВ во всех исследованиях с ЭВ ока-

зались около 1 года, а ВБП была чуть менее 6 мес. При этом ЧОО во всех клинических исследованиях была выше 40 %, в исследовании III фазы EV-301 для ЭВ она в 2 раза превышала ЧОО в группе СЛ и составила 41 %, частота ПО – 6,9 %. При этом сохранялось луч-

шее качество жизни при терапии ЭВ по сравнению со стандартной химиотерапией, что подтверждает безопасность и эффективность ЭВ в популяции больных УК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin *versus* methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
4. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
5. Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107–13. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.6979
6. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
7. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
8. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
9. Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015;15(1):25–41. DOI: 10.1038/nrc3817
10. Loriot Y., Necchi A., Park S.H. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323
11. Black P.C., Alimohamed N.S., Berman D. et al. Optimizing management of advanced urothelial carcinoma: a review of emerging therapies and biomarker-driven patient selection. *Can Urol Assoc J* 2020;14:E373–82. DOI: 10.5489/cuaj.6458
12. Nadal R., Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev* 2019;76:10–21. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.04.002
13. Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(5):404–23. DOI: 10.3322/caac.21631
14. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3
15. Flaig T.W., Spiess P.E., Abern M. et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(4):216–25. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0024
16. Tagawa S., Balar A.V., Petrylak D.P. et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(22):2474–85. DOI: 10.1200/JCO.20.03489
17. Gilead provides update on U.S. indication for Trodelvy in metastatic urothelial cancer. News release. October 18, 2024. Accessed October 18, 2024. Available at: <https://www.gilead.com/company/company-statements/2024/gilead-provides-update-on-us-indication-for-trodelvy-in-metastatic-urothelial-cancer>
18. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534
19. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care *versus* best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24(6):1466–72. DOI: 10.1093/annonc/mdt007
20. Dreicer R., Manola J., Schneider D.J. et al. Phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2003;97(11):2743–7. DOI: 10.1002/cncr.11413
21. McCaffrey J.A., Hilton S., Mazumdar M. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1853–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.1853
22. Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):937–40. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.937
23. Sridhar S.S., Blais N., Tran B. et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel *vs* paclitaxel on survival in patients with platinum-refractory metastatic urothelial cancer: the Canadian Cancer Trials Group BL.12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3927
24. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
25. Challita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P. et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76:3003–13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
26. Hoffman-Censits J.H., Lombardo K.A., Parimi V. et al. Expression of nectin-4 in bladder urothelial carcinoma, in morphologic variants, and nonurothelial histotypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021;29(8):619–25. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000938

27. Zhang Y., Liu S., Wang L. et al. A novel PI3K/AKT signaling axis mediates nectin-4-induced gallbladder cancer cell proliferation, metastasis and tumor growth. *Cancer Lett* 2016;375:179–89. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.049
28. Zhang Y., Zhang J., Shen Q. et al. High expression of nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2018;15:8789–95. DOI: 10.3892/ol.2018.8365
29. Tomiyama E., Fujita K., Rodriguez Pena M.D.C. et al. Expression of nectin-4 and PD-L1 in upper tract urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5390. DOI: 10.3390/ijms21155390
30. Mantia C.M., Sonpavde G. Enfortumab vedotin-ejfv for the treatment of advanced urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(5):449–55. DOI: 10.1080/14737140.2022.2069563
31. Инструкция к препарату Падтсев Онко. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/padtsev-onko>
Instructions for the drug Padtsev Onco. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/padtsev-onko> (In Russ.).
32. Rosenberg J., Sridhar S.S., Zhang J. et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:1041–9. DOI: 10.1200/JCO.19.02044
33. Rosenberg J.E., O'Donnell P.H., Balar A.V. et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592–600. DOI: 10.1200/JCO.19.01140
34. Yu E.Y., Petrylak D.P., O'Donnell P.H. et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:872–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2
35. Balar A.V., McGregor B.A., Rosenberg J.E. et al. EV-201 cohort 2: enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(suppl):394.
36. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12):1125–1135. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
37. Rosenberg J.E., Powles T., Sonpavde G.P. et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin *versus* chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2023;34(11):1047–54. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.016
38. Rosenberg J.E., Mamtani R., Sonpavde G.P. et al. Health-related quality of life in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma from EV-301: a phase 3 trial of enfortumab vedotin *versus* chemotherapy. *Eur Urol* 2024;85(6):574–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.01.007
39. Koshkin V.S., Henderson N., James M. et al. Efficacy of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer: analysis from the Urothelial Cancer Network to Investigate Therapeutic Experiences (UNITE) study. *Cancer* 2022;128(6):1145–345. DOI: 10.1002/cncr.34057

Вклад авторов

А.С. Калпинский, О.А. Маилян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Kalpinskiy, O.A. Mailyan: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

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: 15.10.2024. Принята к публикации: 11.11.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 15.10.2024. Accepted for publication: 11.11.2024. Published online: 00.00.0000.

Рецидив рака предстательной железы редкой локализации: магнитно-резонансная диагностика и лечение. Клинический случай

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, В.А. Ребрикова, А.Д. Цыбульский, А.В. Кригер

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

Контакты: Вера Александровна Ребрикова rebrikova_vera@inbox.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности в мире, при этом ежегодно отмечается неуклонный рост заболеваемости. Независимо от выбранного метода лечения больных локализованным РПЖ развитие местного рецидива происходит не менее чем в 15 % случаев. Ключевым моментом в наблюдении за пациентами с РПЖ на сегодняшний день является динамический контроль уровня простатического специфического антигена. При выявлении биохимического рецидива стратегия последующего диагностического алгоритма должна быть направлена на визуализацию очага опухоли, который может быть локальным, в лимфатических узлах или метастатическим. Методом диагностики и наблюдения рецидивов РПЖ, расположенных локально или в лимфатических узлах таза, может служить мультипараметрическая магнитно-резонансная томография. При оценке рецидивов, расположенных в области малого таза, следует помнить о возможных редких местах их локализации, что продемонстрировано в нашем клиническом случае. Оптимальные методы лечения рецидивов РПЖ все еще остаются спорными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, брахитерапия, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Ребрикова В.А. и др. Рецидив рака предстательной железы редкой локализации: магнитно-резонансная диагностика и лечение. Клинический случай. Онкоурология 2024;20(4):90–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-90-97>

Recurrence of prostate cancer of rare location: magnetic resonance diagnosis and treatment. Clinical case

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, V.A. Rebrikova, A.D. Tsibulskii, A.V. Kriger

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

Contacts: Vera Aleksandrovna Rebrikova rebrikova_vera@inbox.ru

Prostate cancer (PCa) is the second most common cancer in the world, with a steady increase in incidence every year. Regardless of the chosen treatment method for patients with localized PCa, the development of local relapse occurs in at least 15 % of cases. The key point in monitoring patients with PCa today is dynamic monitoring of prostate-specific antigen levels. When biochemical recurrence is detected, the subsequent diagnostic algorithm strategy should be aimed at visualizing the tumor site, which can be local, in the lymph nodes, or metastatic. Multiparametric magnetic resonance imaging can serve as a method for diagnosing and monitoring relapses of PCa located locally or in the lymph nodes of the pelvis. When assessing relapses located in the pelvic area, one should remember possible rare sites of their localization, as demonstrated in our clinical case. The optimal treatment for recurrent PCa is still controversial and requires further study.

Keywords: prostate cancer, recurrence of prostate cancer, brachytherapy, multiparametric magnetic resonance imaging

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Rebrikova V.A. et al. Recurrence of prostate cancer of rare location: magnetic resonance diagnosis and treatment. Clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(4):90–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-90-97>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой для современной медицины, поскольку остается одним из наиболее распространенных видов рака в мире в целом и в России в частности. На долю РПЖ приходится и значительное число всех смертей, связанных со злокачественными новообразованиями [1–3]. По данным систематического анализа, проведенного в 2022 г., РПЖ занимает 2-е место по распространенности в мире, при этом ежегодно отмечается неуклонный рост заболеваемости. В России, по данным за 2023 г., зарегистрировано 58 847 новых случаев РПЖ. У мужчин старше 60 лет РПЖ по распространенности занимает 1-е место, составляя 22,9 % всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе [2, 4].

Ввиду совершенствования методов диагностики РПЖ и внедрения мониторинга уровня простатического специфического антигена (ПСА) отмечается рост числа пациентов с локализованными формами рака, что в настоящее время составляет до 3/4 вновь выявленных случаев [5]. Таким образом, большему числу больных удастся подобрать наиболее оптимальный способ лечения в виде хирургического метода (радикальной простатэктомии) и/или предложить не менее эффективную консервативную терапию с применением различных современных методик лучевой терапии (ЛТ) [6]. При этом, как показали результаты исследований, независимо от выбранного метода лечения больных локализованным РПЖ развитие местного рецидива происходит не менее чем в 15 % случаев [7].

Как известно, выделяют 2 вида рецидивов РПЖ: биохимический и клинический. Клиническому рецидиву всегда предшествует биохимический, но не при каждом биохимическом рецидиве удается визуализировать рецидивную опухоль [8]. Клинический рецидив наиболее часто имеет локальный характер (непосредственно в предстательной железе после ЛТ, в области ложа предстательной железы после радикальной простатэктомии, в семенных пузырьках), также может быть в лимфатических узлах (регионарных и отдаленных), и/или может происходить гематогенное распространение с очагами, преимущественно в кости, а также в почки, надпочечники [9, 10].

В настоящее время нет единого мнения относительно того, какой метод визуализации (мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с лигандами простатического специфического мембранного антигена) является оптимальным в диагностике клинического рецидива РПЖ. Следует отметить, что данные методы не заменяют друг друга, а позволяют с более высокой точностью определить причину повышения уровня ПСА после первичного лечения. Результаты

мпМРТ также могут быть использованы для планирования дальнейшего ведения пациента [6].

В данной статье мы приводим лечебно-диагностическую тактику у пациента 83 лет с редким рецидивом РПЖ в параректальной клетчатке.

Клинический случай

Пациент, 83 лет, при обращении к урологу в июне 2023 г. предъявлял жалобы на учащенное мочеиспускание. Из анамнеза известно, что в сентябре 2013 г. был диагностирован РПЖ группы промежуточного риска прогрессирования (T2bN0M0, G2, инициальный уровень ПСА 5 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 7 (3 + 4)). В том же году больному проведена брахитерапия источником ^{125}I до суммарной очаговой дозы (СОД) 140 Гр. Лечение перенес удовлетворительно. Длительное время уровень ПСА колебался в пределах 0,1 нг/мл. В августе 2017 г. отмечен резкий рост уровня ПСА до 1,6 нг/мл. Пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном + холином, по данным которой выявлен очаг в области основания семенных пузырьков. В феврале 2018 г. выполнена сатурационная биопсия предстательной железы. Выявлен рецидив аденокарциномы предстательной железы в области семенных пузырьков, индекс Глисона 8 (4 + 4). В апреле 2018 г. выполнена высокомогущая сальважная фокусная брахитерапия ^{192}Ir в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 12,5 Гр с интервалом 2 нед до СОД 25 Гр. Лечение больной перенес удовлетворительно. Длительное время уровень ПСА сохранялся в пределах нормы (0,1 нг/мл).

При контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза в 2021 г. в другом лечебном учреждении картина указывала на стабилизацию процесса, убедительных данных о наличии рецидива РПЖ не выявлено. Позднее при ретроспективном анализе серии магнитно-резонансных (МР) томограмм обращал на себя внимание мелкий узелок размером 2 × 3 мм в параректальной клетчатке справа. Отсутствие диффузии в нем, вероятно, ввиду малых размеров (рис. 1), данных динамического контрастного усиления (ДКУ), а также не совсем типичная локализация не позволили врачам заподозрить рецидив на момент исследования. В дальнейшем при контрольном обследовании в июне 2023 г. был выявлен рост уровня ПСА до 0,471 нг/мл.

По данным мпМРТ органов малого таза от сентября 2023 г. на месте ранее определяемого мелкого узелка в параректальной клетчатке справа обнаружено образование без явных признаков инвазии в прямую кишку и фасцию Денонвиллье (рис. 2). При анализе МР-томограмм в диффузионно-взвешенных изображениях и с ДКУ выявлены признаки злокачественной природы данного образования, что требовало морфологической верификации. Больному в октябре 2023 г. выполнена биопсия образования.

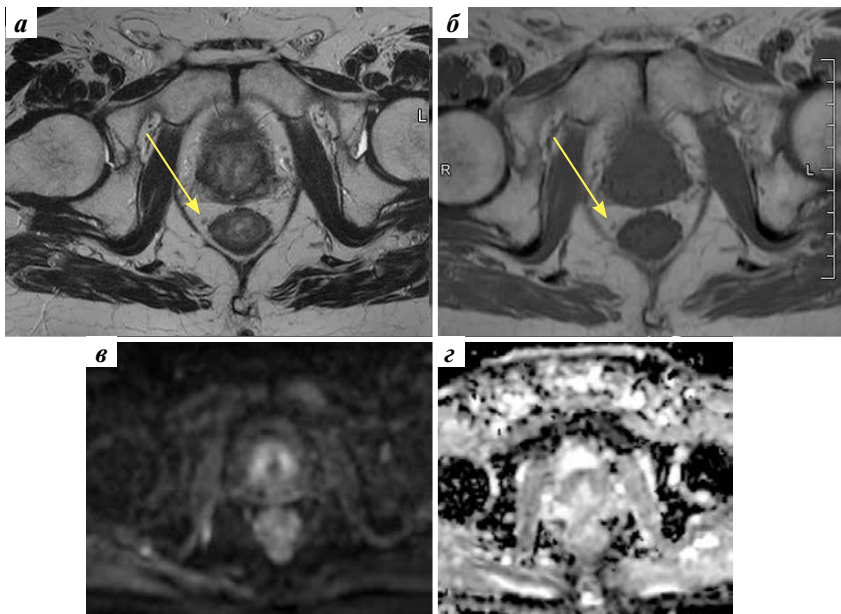


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза (от июня 2021 г.): а – T2-взвешенное изображение (ВИ) в аксиальной проекции; б – T1-ВИ; в – диффузионно-взвешенное изображение; г – карта измеряемого коэффициента диффузии. На T2-ВИ и T1-ВИ отмечается мелкий узелок в параректальной клетчатке справа без ограничения диффузии (стрелка)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs (from June 2021): а – T2-weighted image (WI) in the axial projection; б – T1-WI; в – diffusion-weighted image; г – apparent diffusion coefficient map. On T2-WI and T1-WI, a small node in the pararectal cellular tissue on the right without diffusion restriction is visible (arrow)

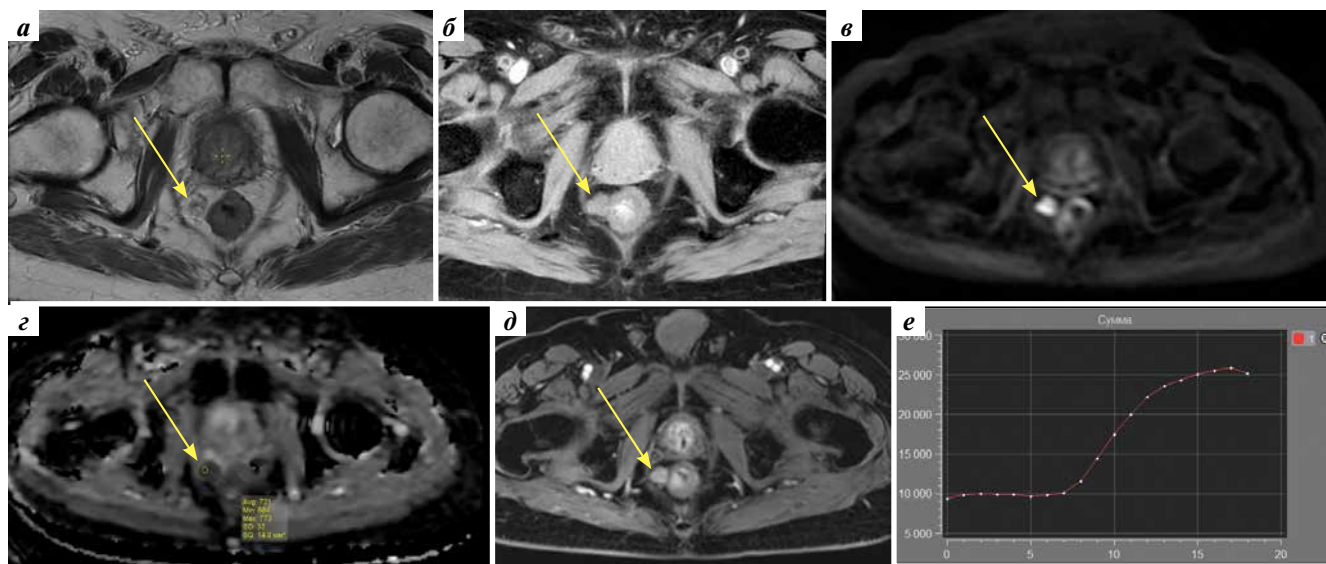


Рис. 2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза (от сентября 2023 г.): а – T2-взвешенное изображение: отмечается умеренно гипointенсивный очаг в параректальной клетчатке справа размерами 1,4 × 1,4 × 1,2 см (объем очага 1,2 см³) (стрелка); б – STIR: отмечается гиперинтенсивный очаг (стрелка), окруженный гипointенсивной параректальной клетчаткой, что позволяет предположить отсутствие прорастания образования в стенку прямой кишки и мезоректальную фасцию; в – диффузионно-взвешенное изображение: очаг истинно ограничивает диффузию; г – измеряемый коэффициент диффузии: средние показатели 721 × 10⁻⁶ мм²/с; д – с динамическим контрастным усилением: отмечаются неоднородное накопление и удержание парамагнетика в очаге; е – кривая накопления парамагнетика в очаге

Fig. 2. Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvic organs (from September 2023): а – T2-weighted image: moderately hypointense lesion in the pararectal cellular tissue on the right of the size 1.4 × 1.4 × 1.2 cm (lesion volume 1.2 cm³) is visible (arrow); б – STIR: hyperintense lesion (arrow) surrounded by hypointense pararectal cellular tissue is visible which allows to assume the absence of lesion growth into the rectal wall and mesorectal fascia; в – diffusion-weighted image: the lesion truly restricts diffusion; г – apparent diffusion coefficient: mean value 721 × 10⁻⁶ mm²/s; д – with dynamic contrast enhancement: heterogenous accumulation and detention of the paramagnetic in the lesion; е – paramagnetic accumulation in the lesion curve

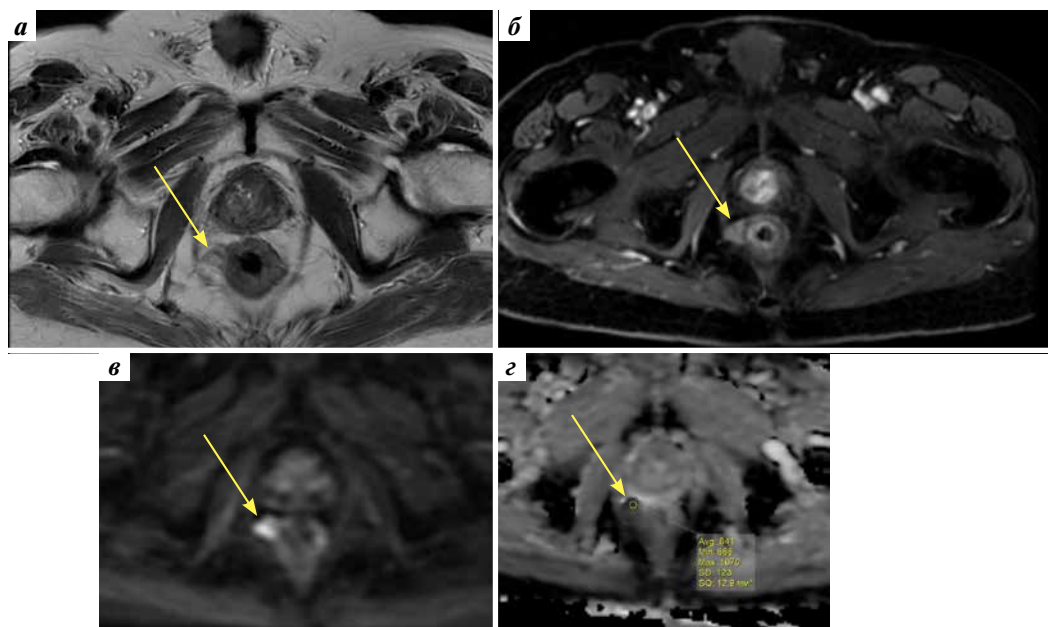


Рис. 3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза (от декабря 2023 г.). Отмечается положительный ответ на проводимую андрогендепривационную терапию: а – T2-взвешенное изображение: отмечается умеренно гипоинтенсивный очаг в параректальной клетчатке справа размерами $1,3 \times 1,1 \times 1,0$ см (объем очага $0,7 \text{ см}^3$, ранее – $1,2 \text{ см}^3$) (стрелка); б – T1 с динамическим контрастным усилением: отмечаются уменьшение очага в размере и снижение неоднородности накопления и удержания парамагнетика в опухолевом очаге (стрелка); в – диффузионно-взвешенное изображение: уменьшение размера очага (стрелка); г – измеряемый коэффициент диффузии: увеличение средних показателей до $841 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ (ранее $721 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$) (стрелка)

Fig. 3. Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvic organs (from December 2023). Positive response to androgen deprivation therapy is observed: a – T2-weighted image: a moderately hypointense lesion in the pararectal cellular tissue on the right of size $1.3 \times 1.1 \times 1.0$ cm (lesion volume 0.7 cm^3 , previously 1.2 cm^3) (arrow) is visible; б – T1 with dynamic contrast enhancement: the lesion shrunk and heterogeneity of paramagnetic accumulation and detention in the tumor lesion decreased (arrow); в – diffusion-weighted image: lesion shrinkage (arrow); г – apparent diffusion coefficient: mean value increased to $841 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (previously $721 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) (arrow)

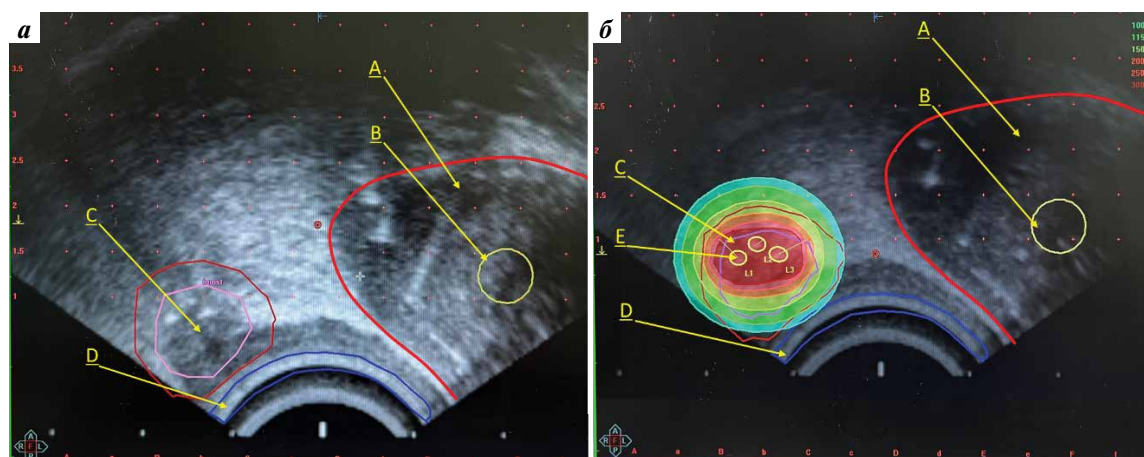


Рис. 4. Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron: а – оконтуривание предстательной железы, уретры, передней стенки прямой кишки, очага опухоли; б – в очаг опухоли имплантировано 3 интрастата и проведено дозиметрическое планирование с учетом заданных параметров (разовая очаговая доза 15 Гр). А – предстательная железа; В – простатический отдел уретры; С – очаг опухоли; D – передняя стенка прямой кишки; E – интрастаты, имплантированные в очаг опухоли

Fig. 4. Oncentra Prostate Nucletron planning system: a – tracing of the prostate, urethra, anterior rectal wall, tumor lesion; б – 3 brachytherapy catheters were implanted into the tumor lesion and dosimetry planning was performed taking into account the given parameters (single dose 15 Gy). A – prostate; B – prostatic urethra; C – tumor lesion; D – anterior rectal wall; E – brachytherapy catheters implanted into the tumor lesion

По результатам гистологического заключения верифицирована аденокарцинома предстательной железы, индекс Глисона 8 (4 + 4).

Пациенту была инициирована андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Для оценки эффекта от проводимого лечения больному в декабре 2023 г. была выполнена мпМРТ органов малого таза (рис. 3). На серии МР-томограмм в T2-взвешенных изображениях отмечалось уменьшение размера рецидивной опухоли (объем уменьшился на 42 %). О положительном ответе образования в параректальной клетчатке справа на проводимое противоопухолевое лечение свидетельствовало снижение ограничения диффузии и накопления парамагнетика в очаге. Также на фоне андрогендепривационной терапии отмечалось снижение уровня ПСА до 0,136 нг/мл.

С учетом данных комплексного обследования в феврале 2024 г. пациенту была проведена повторная salvажная фокальная брахитерапия высокой мощности дозы (high dose rate brachytherapy, HDR) с применением изотопа ^{192}Ir в виде 2 фракций в РОД 15 Гр, СОД 30 Гр на зону выявленного очага. На рис. 4 представлены определение локализации рецидивной опухоли (на основании данных трансректального ультразвукового исследования), этап 3D-планирования брахитерапии и дозиметрическое планирование в процессе HDR-брахитерапии.

Как видно на рис. 4, очаг, определяемый по мпМРТ, достаточно хорошо визуализируется при ультразвуковом исследовании, что в совокупности с данными промежуточной биопсии позволило провести имплантацию 3 интрастатов в зону опухоли. Фокальная HDR-брахитерапия при такой локализации рецидивной опухоли имела ряд технических сложностей, так как брахитерапевтическая решетка не позволяла осуществлять фиксацию введенных в опухоль интрастатов. Тем не менее этап фокальной HDR-брахитерапии прошел успешно и дозиметрический расчет распределения дозы позволил ограничить воздействие критических доз облучения на переднюю стенку прямой кишки, несмотря на интимное прилегание очага к указанной зоне.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением. Андрогендепривационная терапия отменена спустя 3 мес после проведения брахитерапии. Отмечается стабилизация общего ПСА крови на уровне 0,01 нг/мл при высоких показателях общего тестостерона. Признаков острой и поздней генитоуринарной и гастроинтестинальной лучевой токсичности у пациента не зафиксировано.

Обсуждение

В настоящее время к критериям биохимического рецидива РПЖ относят повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл у пациентов после радикальной простатэктомии и повышение уровня ПСА на 2 нг/мл относительно надира после ЛТ [11]. По данным литературы,

показатель биохимического рецидива составляет от 30 до 40 % случаев, а при наличии неблагоприятных факторов возрастает до 75 % [12]. При этом в половине случаев биохимический рецидив имеет признаки клинического прогрессирования. Пациенты с РПЖ и индексом Глисона 7, как в нашем случае, имеют переменный прогноз и промежуточный риск рецидива, частота которого составляет до 35 % [13, 14].

Рецидив РПЖ в области параректальной клетчатки и ректосигмоидного отдела встречается крайне редко ввиду наличия толстой фасции Денонвилле между предстательной железой и прямой кишкой. В литературе описаны единичные случаи либо небольшие группы пациентов. Имеются предположения о 3 возможных путях распространения РПЖ в данную область: 1) наиболее часто при лимфогенном метастазировании в мезоректальные лимфатические узлы, которые примерно в 10 % случаев являются регионарными; 2) непосредственное прорастание опухоли через фасцию Денонвилле; 3) распространение опухолевых клеток при пункционной биопсии [15]. Выявленное в нашем случае образование, как мы полагаем, связано с лимфогенным распространением опухоли, поскольку фасция Денонвилле и прямая кишка были интактны.

Мультипараметрическая МРТ органов малого таза является методом как первичной диагностики РПЖ, так и выбора в оценке рецидивов РПЖ в области малого таза после радикального первичного лечения опухоли с высокими значениями чувствительности и специфичности [16, 17]. В нашем случае визуализация образования и классификация его как злокачественного в целом не были затруднительными ввиду мультипараметрического принципа исследования, при котором каждая дополнительная последовательность (анализ диффузионно-взвешенных изображений с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), ДКУ) подтверждала предполагаемый диагноз. Рецидивное образование в параректальной клетчатке характеризовалось умеренным гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях, истинным ограничением диффузии со средними показателями ИКД $721 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$. В нашем исследовании при ДКУ не отмечено накопления парамагнетика в раннюю артериальную фазу, характерного как для первичных, так и рецидивных опухолей предстательной железы, однако наблюдалась тенденция к неоднородному накоплению и удержанию парамагнетика рецидивной опухолью.

Описанная нами семиотика рецидива РПЖ в целом совпадала с описанными другими авторами МР-характеристиками [18]. В дальнейшем наше предположение было подтверждено морфологическим исследованием, выявившим аденокарциному.

После начала андрогендепривационной терапии в процессе динамического наблюдения за пациентом по данным мпМРТ отмечалось уменьшение образова-

ния в объеме в среднем на 42 %. Также выявлены снижение ограничения диффузии, увеличение средних значений ИКД до $841 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ и снижение неоднородности накопления и удержания парамагнетика в опухолевом очаге, что свидетельствовало о положительном ответе рецидивного образования на проводимое противоопухолевое лечение.

В научных публикациях, посвященных изучению мпМРТ в диагностике и оценке эффективности лечения больных РПЖ, особое место занимает исследование ИКД. В этих работах отмечено, что средние показатели ИКД в опухоли достоверно ниже ИКД в неизменной паренхиме предстательной железы, а также имеется достоверная отрицательная корреляция значений ИКД с индексом Глисона опухоли [19–21]. Следует отметить, что исследования проводились с участием пациентов с первичным РПЖ. Также имеются данные о возможности использования ИКД в качестве раннего предиктора ответа опухоли на проводимое лечение, поскольку средние показатели ИКД увеличиваются значительно раньше, чем уменьшается образование в объеме [22].

Анализ научной литературы в отношении использования ДКУ для оценки предстательной железы показал, что первичный РПЖ и рецидивные опухоли характеризуются накоплением парамагнетика в раннюю артериальную фазу и удержанием парамагнетика в образовании. Также имеются данные о том, что скорость накопления, удержания и вымывания парамагнетика зависит от степени злокачественности опухоли и может быть использована для оценки ответа на проводимое лечение [23, 24].

Преимуществом нашего клинического наблюдения являлось наличие данных мпМРТ, полученных спустя 8 лет после радикальной ЛТ и 4 года после ЛТ по поводу рецидива в области базальных отделов семенных пузырьков. На момент контрольного МР-исследования объективные признаки рецидива в малом тазу отсутствовали, также на протяжении длительного наблюдения сохранялись стабильно низкие значения уровня ПСА ($\sim 0,1 \text{ нг/мл}$). Таким образом, опухолевый процесс в параректальной клетчатке развился через 10 лет после первичного лечения РПЖ и 5 лет после лечения локального рецидива в области семенных пузырьков.

В настоящее время нет единого подхода к ведению пациентов с рецидивами РПЖ. В качестве возможных опций для лечения локального и локорегионарного рецидива РПЖ выбирают хирургическое лечение рецидивных очагов, сальважную ЛТ, гормональную терапию или сальважную HDR-брахитерапию источником ^{192}Ir [25].

Хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения локальных и локорегионарных рецидивов РПЖ является сальважная HDR-брахитерапия [26, 27]. Ее эффективность в отношении контроля РПЖ достигает 85 %, наряду с этим она характеризуется более низкой токсичностью. Использование андрогенной депривации в сочетании с ЛТ требует дальнейшего изучения. В настоящее время имеются данные о том, что необходимо проводить стратификацию риска для персонализации применения гормонотерапии, хотя, несомненно, гормонотерапия приводит к замедлению метастазирования и увеличению общей выживаемости у больных с рецидивами РПЖ [28, 29].

В нашем случае, учитывая ранее проведенное лечение и локализацию рецидива в параректальной клетчатке, которая является труднодоступной для хирургического вмешательства, пациенту была проведена сальважная HDR-брахитерапия с андрогенной депривацией с положительным эффектом.

Заключение

Ключевым моментом в наблюдении за пациентами с РПЖ на сегодняшний день является динамический контроль уровня ПСА. В случае выявления биохимического рецидива стратегия последующего диагностического алгоритма должна быть направлена на визуализацию очага опухоли. Необходимо установить наличие или отсутствие клинически значимого рецидива, который может быть локальным, в лимфатических узлах или метастатическим. При оценке рецидивов, расположенных в области малого таза, следует помнить о возможных редких местах их локализации, что продемонстрировано в нашем клиническом случае. Методом диагностики и наблюдения рецидивов РПЖ, расположенных локально или в лимфатических узлах органов малого таза, может служить мпМРТ. Какие методы лечения рецидивов являются оптимальными, остается спорным вопросом, который нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Минздрав России, 2021–2022–2023 (20.01.2023). Clinical guidelines. Prostate cancer. Ministry of Health of Russia, 2021–2022–2023 (20.01.2023). (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
3. 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
4. Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K. et al. 2022 Update on prostate cancer epidemiology and risk factors – a systematic review. *Eur Urol* 2023;84(2):191–206. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.021
5. Siegel D.A., O’Neil M.E., Richards T.B. et al. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity – United States, 2001–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(41):1473–80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6941a1
6. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
7. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука у пациентов после радикальной простатэктомии. *Урология* 2014;(5):72–6. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Krupinov G.E. et al. Diagnosis and treatment of local recurrence of prostate cancer using hystoscanning and high-intensity focused ultrasound in patients after radical prostatectomy. *Urologia* = *Urology* 2014;(5):72–6. (In Russ.).
8. Artibani W., Porcaro A.B., De Marco V. et al. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: a review. *Urol Int* 2018;100(3):251–62. DOI: 10.1159/000481438
9. Новиков Р.В. Радиоизотопная лимфосцинтиграфия при раке предстательной железы: современный взгляд на проблему. Экспериментальная и клиническая урология 2017;(2). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/radioizotopnaya-limfostsintigrafiya-pri-rake-predstatelnoy-zhelezy-sovremennyy-vzglyad-na-problemu> Novikov R.V. Radioisotope lymphoscintigraphy in prostate cancer: a modern view on the problem. *Экспериментальная и клиническая урология* = *Experimental and Clinical Urology* 2017;(2). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/radioizotopnaya-limfostsintigrafiya-pri-rake-predstatelnoy-zhelezy-sovremennyy-vzglyad-na-problemu> (In Russ.).
10. Ploussard G., Fossati N., Wiegel T. et al. Management of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol Oncol* 2021;4(2):150–69. DOI: 10.1016/j.euo.2021.01.001
11. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J. et al. Prostate Cancer, Version 2.019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jncn.2019.0023
12. Turkbey B., Rosenkrantz A.B., Haider M.A. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019;76(3):340–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033
13. Corcoran N.M., Hong M.K., Casey R.G. et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E202–10. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10119.x
14. García-Barreras S., Sanchez-Salas R., Mejia-Monasterio C. et al. Biochemical recurrence-free conditional probability after radical prostatectomy: a dynamic prognosis. *Int J Urol* 2019;26(7):725–30. DOI: 10.1111/iju.13982
15. Abbas T.O., Al-Naimi A.R., Yakoob R.A. et al. Prostate cancer metastases to the rectum: a case report. *World J Surg Oncol* 2011;9:56. DOI: 10.1186/1477-7819-9-56
16. Yoo S., Kim J.K., Jeong I.G. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: a review and update for urologists. *Korean J Urol* 2015;56(7):487–97. DOI: 10.4111/kju.2015.56.7.487
17. Sandgren K., Westerlinck P., Jonsson J.H. et al. Imaging for the detection of locoregional recurrences in biochemical progression after radical prostatectomy – a systematic review. *Eur Urol Focus* 2019;5(4):550–60. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.001
18. Oppenheimer D.C., Weinberg E.P., Hollenberg G.M. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. *J Clin Imaging Sci* 2016;6:18. DOI: 10.4103/2156-7514.181494
19. Barrett T., Gill A.B., Kataoka M.Y. et al. DCE and DW MRI in monitoring response to androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a feasibility study. *Magn Reson Med* 2012;67(3):778–85. DOI: 10.1002/mrm.23062
20. Hotker A.M., Mazaheri Y., Zheng J. et al. Prostate cancer: assessing the effects of androgen-deprivation therapy using quantitative diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2015;25(9):2665–72. DOI: 10.1007/s00330-015-3688-1
21. Jie C., Rongbo L., Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24(8):1929–41. DOI: 10.1007/s00330-014-3201-2
22. Mocikova I., Babela J., Balaz V. Prostate cancer – the role of magnetic resonance imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156(2):103–7. DOI: 10.5507/bp.2012.025
23. Chen Y.J., Chu W.C., Pu Y.S. et al. Washout gradient in dynamic contrast-enhanced MRI is associated with tumor aggressiveness of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(4):912–9. DOI: 10.1002/jmri.23723
24. Park H., Kim S.H., Kim J.Y. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for risk stratification in patients with prostate cancer. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12(1):742–51. DOI: 10.21037/qims-21-455
25. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
26. Valle L.F., Lehrer E.J., Markovic D. et al. A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). *Eur Urol* 2021;80(3):280–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.010
27. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения. *Онкоурология* 2016;12(4):81–6. DOI: 10.17 650 / 1726-9776-2016-12-4-81-86 Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radical radiotherapy. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2016;12(4):81–6. (In Russ.). DOI: 10.17 650 / 1726-9776-2016-12-4-81-86
28. Spratt D.E., Dess R.T., Zumsteg Z.S. et al. A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2018;73(2):156–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.027
29. Schmidt-Hegemann N.S., Zamboglou C., Mason M. et al. ESTRO-ACROP recommendations for evidence-based use of androgen deprivation therapy in combination with external-beam radiotherapy in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2023;183:109544. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109544

Вклад авторов

В.А. Солодкий: разработка концепции статьи, научное руководство, научное редактирование текста статьи;
А.Ю. Павлов: научное руководство, научное редактирование текста статьи;
В.А. Ребрикова: МР-диагностика, получение данных для анализа, написание и редактирование текста статьи;
А.Д. Цыбульский: лечение пациента, консультативная помощь, научное редактирование текста статьи;
А.В. Кригер: подготовка списка литературы и иллюстраций.
Все авторы прочитали рукопись и согласились с версией статьи, представленной для публикации.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy: article concept, scientific supervision, article scientific editing;
A.Yu. Pavlov: scientific supervision, article scientific editing;
V.A. Rebrikova: MR diagnosis, obtaining data for analysis, article writing and editing;
A.D. Tsibulskii: treatment of the patient, consulting help, article scientific editing;
A.V. Kriger: preparation of the reference list and figures.
All authors have read and approved the manuscript presented for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
В.А. Ребрикова / V.A. Rebrikova: <https://orcid.org/0000-0001-8348-5143>
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskii: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>

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

Финансирование. 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: 24.07.2024. **Принята к публикации:** 03.12.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 24.07.2024. **Accepted for publication:** 03.12.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Впечатляющий ответ на терапию ^{177}Lu -ПСМА-617 у пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, рефрактерным к терапии апалутамидом, доцетакселом и метастазнаправленной терапии

А.А. Ли¹, Т.М. Гелиашвили¹, А.А. Румянцев¹, А.И. Пронин¹, А.С. Крылов¹, О.Д. Баранова¹, А.В. Парнас¹, В.С. Ильяков¹, Д.А. Воробьева²

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Тамара Мамуковна Гелиашвили t.geliashvili@ronc.ru

ПСМА-таргетная радиолигандная терапия (ПСМА – простатический специфический мембранный антиген), основанная на тераностической концепции «лечить то, что мы видим, и видеть то, что мы лечим», зарекомендовала себя как высокоэффективная терапевтическая опция при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ). В статье представлен показательный случай эффективности и перспективности данной терапии при мКРРПЖ. Пациенту 84 лет на этапе местно-распространенного рака предстательной железы (сТ3аN1M0, IV стадия) проведена дистанционная лучевая терапия на область предстательной железы, семенные пузырьки и регионарные лимфатические узлы. Через 28 мес андрогендепривационной терапии зарегистрирована кастрационная резистентность с появлением множественных метастазов в костях и тазовых лимфатических узлах. В сочетании с продолжающейся андрогендепривационной терапией последовательно проведены метастазнаправленная терапия с помощью стереотаксической лучевой терапии на метастазы в костях, терапия апалутамидом в сочетании со стереотаксической лучевой терапией на метастазы в костях и лимфатических узлах и 5 курсов химиотерапии доцетакселом. Время до прогрессирования при перечисленных видах терапии не превысило 6 мес. С декабря 2022 г. по май 2023 г. проведены 4 курса ПСМА-таргетной терапии с ^{177}Lu -ПСМА-617 (с интервалом 6–8 нед, средняя терапевтическая активность 7,6 ГБк). На фоне лечения отмечены полный радиологический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ПСМА-1007 и снижение уровня общего простатического специфического антигена с 17 нг/мл (декабрь 2022 г.) до 0,01 нг/мл (июнь 2023 г.), в связи с чем принято решение о приостановке терапии. Среди нежелательных явлений отмечалось развитие ксеростомии I степени. При контрольном осмотре в марте 2024 г. статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0, уровень общего простатического специфического антигена 0,05 нг/мл, сохраняется полный радиологический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -ПСМА-1007, время без прогрессирования 15 мес. Таким образом, ПСМА-таргетная радиолигандная терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 оказалась высокоэффективной и низкотоксичной у пациента старческого возраста с рефрактерным к стандартной лекарственной терапии мКРРПЖ.

Ключевые слова: ПСМА-таргетная радиолигандная терапия, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ^{177}Lu -ПСМА-617

Для цитирования: Ли А.А., Гелиашвили Т.М., Румянцев А.А. и др. Впечатляющий ответ на терапию ^{177}Lu -ПСМА-617 у пациента с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, рефрактерным к терапии апалутамидом, доцетакселом и метастазнаправленной терапии. Онкоурология 2024;20(4):98–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-98-103>

Impressive response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer refractory to apalutamide, docetaxel and metastasis-directed therapy

A.A. Li¹, T.M. Geliashvili¹, A.A. Rumyantsev¹, A.I. Pronin¹, A.S. Krylov¹, O.D. Baranova¹, A.V. Parnas¹, V.S. Ilyakov¹, D.A. Vorobyeva²

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

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Tamara Mamukovna Geliashvili t.geliashvili@ronc.ru

PSMA-targeted radionuclide therapy (PSMA – prostate-specific membrane antigen) based on the theranostic concept of “treat what we see and see what we treat” has proven to be a highly effective therapeutic modality for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). We present an illustrative case of the effectiveness and prospects of this therapy in mCRPC. The patient aged 84 years underwent external beam radiation therapy (EBRT) to the prostate area, seminal vesicles, and regional lymph nodes at the stage of locally advanced prostate cancer (cT3aN1M0, stage IV). After 28 months of androgen deprivation therapy, castration-resistant stage of the disease was registered with multiple metastases in the bones and pelvic lymph nodes. In combination with ongoing androgen deprivation therapy, the following treatments were sequentially performed: metastasis-directed therapy through stereotactic radiotherapy to the bone lesions, apalutamide in combination with stereotactic radiotherapy to the bone and lymph node lesions, and 5 courses of docetaxel chemotherapy. Time to progression with these therapies did not exceed 6 months. From December 2022 to May 2023, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 PSMA-targeted therapy was performed (4 courses with an interval of 6–8 weeks, average therapeutic activity 7.6 GBq). Treatment was suspended due to development of complete radiologic response and the absence of metabolic substrate for continuation of therapy as well as total prostate-specific antigen decrease from 17 ng/mL (December of 2022) to 0.01 ng/mL (June of 2023). Among the adverse effects, the development of grade 1 xerostomia was noted. At the follow-up examination in March 2024, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score was 0, total prostate-specific antigen level was 0.05 ng/mL, complete radiologic response according to positron emission tomography/computed tomography with ¹⁸F-PSMA-1007 was registered, time without progression was 15 months. Therefore, PSMA-targeted radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 was highly effective with low toxicity in an elderly patient with mCRPC refractory to standard drug therapy.

Keywords: PSMA-targeted radioligand therapy, metastatic castration-resistant prostate cancer, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

For citation: Li A.A., Geliashvili T.M., Rumyantsev A.A. et al. Impressive response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer refractory to apalutamide, docetaxel and metastasis-directed therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):98–103. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-98-103>

Введение

Ежегодно в мире у 1,5 млн мужчин выявляется рак предстательной железы (РПЖ), который, по данным на 2022 г., является 2-м по частоте злокачественным новообразованием в мире и 5-й по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний среди мужчин [1]. В России в 2022 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин 1-е место занимали опухоли предстательной железы (доля 17 %) [2]. Несмотря на совершенствование методов диагностики в России, в 36,6 % случаев заболевание выявляется на III (15,0 %) и IV (21,6 %) стадиях [3].

У пациентов с метастатическим РПЖ целями лечения являются увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Основным методом лечения является андрогендепривационная терапия (АДТ), применение которой неизбежно приводит к развитию кастрационной резистентности. В 10–20 % случаев данная фаза устанавливается в течение 5 лет от начала заболевания, и более чем в 84 % случаев определяется

метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) [4].

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) является трансмембранным гликопротеидом 2-го типа, который экспрессируется преимущественно на поверхности опухолевых клеток, развивающихся из предстательной железы [5]. В настоящее время ПСМА-таргетная радиолигандная терапия ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 является широко изучаемым методом лечения мКРРПЖ. Данный препарат избирательно связывается с ПСМА и проникает в опухолевую клетку, где за счет бета-излучения вызывает однонитевые разрывы ДНК и радиолиз воды, что приводит к гибели опухолевой клетки [6].

Согласно результатам первого крупного рандомизированного многоцентрового клинического исследования III фазы VISION, терапия ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 доказала свою эффективность в лечении пациентов с мКРРПЖ, продемонстрировав увеличение показателей общей выживаемости и выживаемости без про-

грессирования. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость (43,1 %), ксеростомия (38,8 %), тошнота (35,3 %) и анемия (31,8 %), а нежелательными явлениями \geq III степени тяжести — анемия (12,9 %), тромбоцитопения (7,9 %), лимфопения (7,8 %) и слабость (5,9 %) [6]. По результатам данного исследования в марте 2022 г. ^{177}Lu -ПСМА-617 был одобрен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) при прогрессировании мКРРПЖ после химиотерапии таксанами и ингибиторами андрогенного сигнала нового поколения при наличии ПСМА-экспрессирующей опухолевой ткани [7].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ПСМА-таргетная терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 проводится с февраля 2022 г. Противопоказаниями к проведению терапии являются миелосупрессия (уровень лейкоцитов $<2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина $<80 \text{ г/л}$), почечная/печеночная недостаточность III–IV степеней, ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес, функциональный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) ≥ 3 , сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, наличие ПСМА-отрицательных очагов.

Клинический случай

У пациента Р., 84 лет, в марте 2019 г. при профилактическом осмотре было выявлено повышение уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) до 12,8 нг/мл. При оценке распространенности опухолевого процесса отдаленных метастазов не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлен инфильтрат левого заднелатерального сегмента (PI-RADS 5) с явлениями экстрапростатической экстензии и тесным контактом со стенкой прямой кишки, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов мезоректальной клетчатки. Выполнена биопсия предстательной железы, по результатам гистологического исследования верифицирована ацинарная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 8 (3 + 5). Установлен диагноз: РПЖ с T3aN1M0, IV стадия.

С апреля 2019 г. пациенту начата АДТ аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В январе 2020 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на область предстательной железы и семенных пузырьков (разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза СОД 70 Гр), на область регионарных лимфатических узлов (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр). Далее пациент регулярно получал АДТ и находился под динамическим наблюдением. В январе 2021 г. уровень общего ПСА составлял 0,4 нг/мл.

В августе 2021 г. зарегистрирована кастрационная резистентность — отмечен рост уровня общего ПСА до 8,7 нг/мл, а по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

(ПЭТ/КТ), с ^{18}F -ПСМА-1007 выявлены множественные метастазы в костях и тазовых лимфатических узлах.

Пациенту к продолжающейся АДТ в сентябре 2021 г. добавлены остеомодифицирующая терапия и метастаз-направленная терапия в объеме стереотаксической лучевой терапии на костные метастазы основания черепа, С7, Th3–Th4, L1–L3 (разовая очаговая доза 12 Гр, по 1 фракции на каждый очаг). На фоне проводимого лечения отмечено снижение уровня общего ПСА с 8,7 до 4,9 нг/мл. Однако уже в феврале 2022 г. было зарегистрировано прогрессирование заболевания с ростом уровня ПСА до 7 нг/мл и появлением новых метастазов в костях, увеличением количества, размеров и активности радиофармацевтического препарата (РФП) в тазовых лимфатических узлах по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007.

Пациенту с марта 2022 г. добавлена гормонотерапия 2-й линии апалутамидом. Также дополнительно были проведены курсы стереотаксической лучевой терапии: в феврале 2022 г. — на костные метастазы (Th5–Th6, Th12, L5, S1, седялищная кость справа, подвздошная кость справа, левая вертлужная впадина), в апреле 2022 г. — на тазовые лимфатические узлы. На фоне проводимого лечения отмечен рост уровня общего ПСА с 7 нг/мл (февраль 2022 г.) до 14,4 нг/мл (июль 2022 г.), время удвоения ПСА — 4,8 мес. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 (июнь 2022 г.) определялось увеличение накопления РФП во всех ранее определяемых очагах без динамики по размерам.

С 19.07.2022 по 11.10.2022 пациенту было проведено 5 курсов химиотерапии доцетакселом. Лечение было завершено в связи с прогрессированием заболевания:

- Ответ по уровню ПСА: краткосрочный ответ после первых 2 курсов терапии в виде снижения уровня на 38 % (с 14,4 до 8,89 нг/мл) и далее увеличение уровня к 5-му курсу на 38 % (с 8,89 до 12,3 нг/мл).
- Радиологический ответ по данным ПЭТ/КТ ^{18}F -ПСМА-1007: после 3-го курса (рис. 1, а) — разно-векторная динамика (увеличение накопления РФП в костных метастазах, уменьшение размеров и уровня накопления РФП в тазовых лимфатических узлах, появление активного очага в предстательной железе); после 5-го курса (рис. 1, б) — прогрессирование с появлением множественных новых костных очагов.
- Нежелательные явления: астения II степени, гематологическая токсичность — анемия III степени с последующей гемотрансфузией эритроцитарной массы, нейтропения II степени.

Таким образом, у пациента до ПСМА-таргетной терапии наблюдалось рефрактерное течение к стандартной лекарственной терапии мКРРПЖ.

Клинический статус пациента до начала ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 (декабрь 2022 г.): статус по шкале ECOG 1, уровень общего ПСА 17 нг/мл. Распространенность опухолевого процесса: очаг в правой доле предстательной железы, множественные (без счета) очаги в костях скелета, лимфатические узлы по мезо-

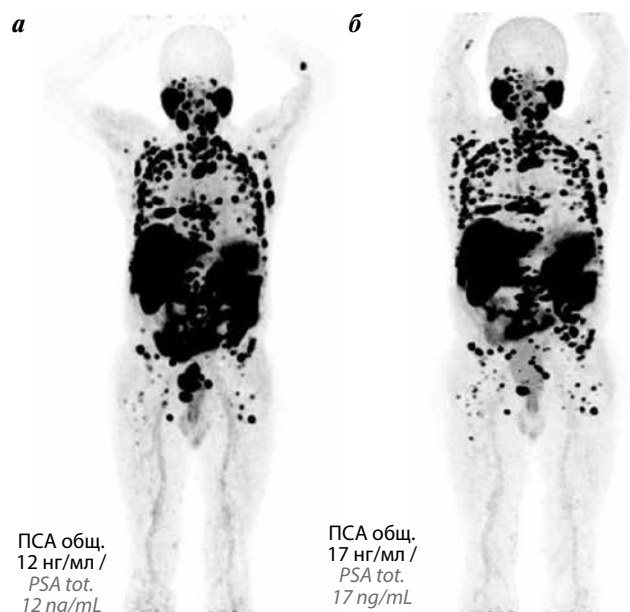


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном-1007 в процессе химиотерапии доцетакселом (проекция максимальной интенсивности): а — от сентября 2022 г.; б — от декабря 2022 г. Здесь и на рис. 2: PSA общ. — общий простатический специфический антиген

Fig. 1. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -prostate-specific membrane antigen-1007 during docetaxel chemotherapy (maximum intensity projection): а — September of 2022; б — December of 2022. Here and in Fig. 2: PSA tot. — total prostate-specific antigen

ректальной фасции, параректальные и пресакральные лимфатические узлы (рис. 2, а).

С декабря 2022 г. по май 2023 г. проведено 4 курса ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 (средняя терапевтическая активность 7,6 ГБк, суммарно 30,5 ГБк, интервал между курсами 6–8 нед). Лечение было завершено в связи с развитием полного радиологического ответа и отсутствием метаболического субстрата для продолжения терапии.

- Ответ по уровню ПСА: снижение с 17 нг/мл (декабрь 2022 г.) до 0,011 нг/мл (июнь 2023 г.).
- Радиологический ответ (табл. 1) по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 (июнь 2023 г., рис. 2, в): снижение уровня накопления РФП во всех ранее определяемых костных очагах; регресс изменений в малом тазу, а также в части костных очагов.
- Нежелательные явления: к 3-му курсу развилась ксеростомия I степени. Других нежелательных явлений не обнаружено (табл. 2).

После успешной ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 пациент продолжал получать АДТ и остеомодифицирующую терапию и находился под динамическим наблюдением у онколога по месту жительства и в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

По состоянию на март 2024 г.: статус по шкале ECOG 0, уровень общего ПСА 0,05 нг/мл, стабилизация заболевания по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007 (рис. 2, г), время без прогрессирования — 15 мес.

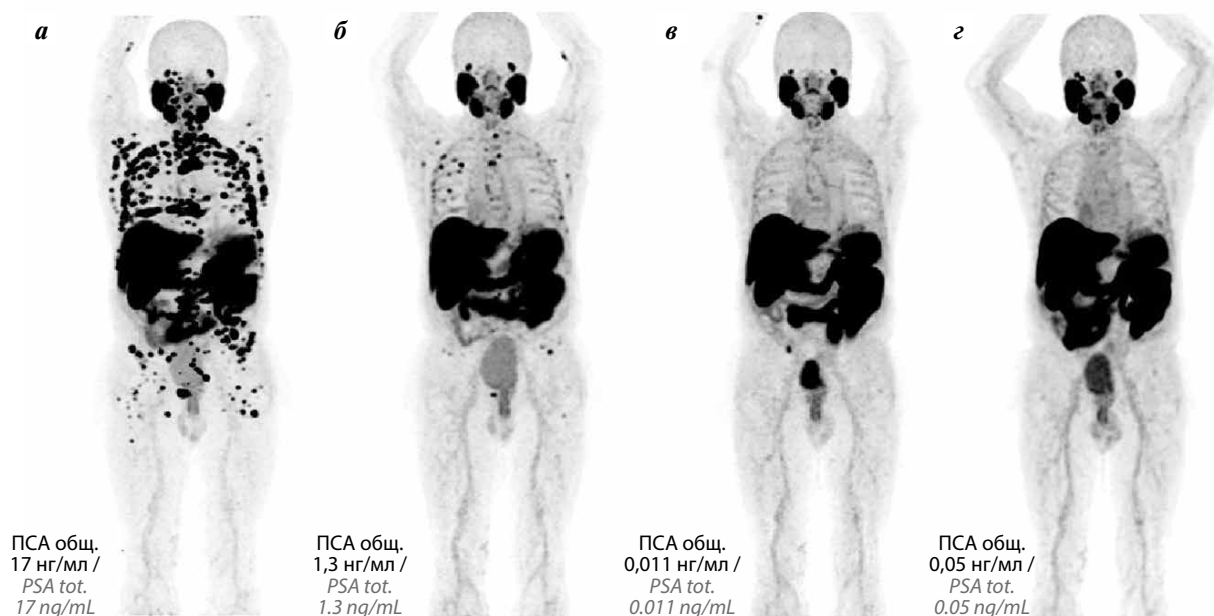


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) 1007 на фоне 4 курсов ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 (проекция максимальной интенсивности): а — до терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 (декабрь 2022 г.); б — после 2 курсов терапии (март 2023 г.); в — после 4 курсов терапии (июнь 2023 г.); г — контрольное исследование от октября 2023 г.

Fig. 2. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -prostate-specific membrane antigen (PSMA) 1007 after 4 courses of ^{177}Lu -PSMA-617 therapy (maximum intensity projection): а — ^{177}Lu -PSMA-617 pretreatment study (December 2022); б — study after 2 courses of therapy (March 2023); в — study after 4 courses of therapy (June 2023); г — control study (February 2024)

Таблица 1. Динамика активности контрольных опухолевых очагов по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА) 1007 (стандартизированный максимальный уровень накопления (SUV_{max})) на фоне ПСМА-таргетной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617

Table 1. Dynamics of activity of the control tumor lesions according to positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -prostate-specific membrane antigen (PSMA) 1007 (SUV_{max}) during PSMA-targeted ^{177}Lu -PSMA-617 therapy

Локализация контрольных очагов Control lesion location	До терапии 01.12.2022 Prior to therapy 01.12.2022	После 2-го курса терапии 16.03.2023 After the 2 nd course of therapy 16.03.2023	После 4-го курса терапии 15.06.2023 After the 4 th course of therapy 15.06.2023	Наблюдение 22.02.2024 Observation 22.02.2024
Правая лонная кость Right pubic bone	47,79	5,73	2,51	—
L2-позвонок L2 vertebra	42,0	—	—	—
C7-позвонок C7 vertebra	41,83	2,03	—	—
Th4-позвонок Th4 vertebra	57,9	7,04	—	—
Пресакральный лимфатический узел Presacral lymph node	22,56	2,03	—	—
Предстательная железа Prostate	4,57	2,37	3,31	3,01

Таблица 2. Гематологические показатели на фоне терапии ^{177}Lu -ПСМА-617

Table 2. Hematologic parameters during ^{177}Lu -PSMA-617 therapy

Показатель Parameter	1-й курс терапии 1 st course of therapy	2-й курс терапии 2 nd course of therapy	3-й курс терапии 3 rd course of therapy	4-й курс терапии 4 th course of therapy	Наблюдение (март 2024 г.) Observation (March 2024)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{L}$	3,59	3,75	3,63	3,5	3,62
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	3,36	3,14	3,14	3,1	3,91
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	186	164,2	179	205	205
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	117,3	114,2	120,6	118	120
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol}/\text{L}$	76	74	77	72	79

Заключение

У пациента с рефрактерным к стандартной лекарственной терапии мКРРПЖ ПСМА-таргетная радиолигандная терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 показала высокую эффективность в виде выраженного биохимического

(снижение уровня общего ПСА с 17 до 0,011 нг/мл) и радиологического (по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА-1007) ответов, а также низкую токсичность в виде развития лишь ксеростомии I степени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал* 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
3. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
5. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
6. Hofman M.S., Hicks R.J., Maurer T., Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics* 2018;38(1):200–17. DOI: 10.1148/rg.2018170108
7. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
8. Fallah J., Agrawal S., Gittleman H. et al. FDA Approval Summary: lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(9):1651–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2875

Вклад авторов

А.А. Ли, Т.М. Гелиашвили, А.А. Румянцев, А.И. Пронин, А.С. Крылов, О.Д. Баранова, А.В. Парнас, В.С. Ильяков, Д.А. Воробьева: разработка концепции статьи, получение данных, написание текста статьи.

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

A.A. Li, T.M. Geliashvili, A.A. Romyantsev, A.I. Pronin, A.S. Krylov, O.D. Baranova, A.V. Parnas, V.S. Ilyakov, D.A. Vorobyeva: article concept, obtaining data, article writing.

Article was prepared with equal participation of the authors.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Ли / A.A. Li: <https://orcid.org/0009-0000-9570-3443>

Т.М. Гелиашвили / T.M. Geliashvili: <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

А.А. Румянцев / A.A. Romyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>

А.С. Крылов / A.S. Krylov: <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

О.Д. Баранова / O.D. Baranova: <https://orcid.org/0000-0001-7548-9056>

А.В. Парнас / A.V. Parnas: <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>

В.С. Ильяков / V.S. Ilyakov: <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>

Д.А. Воробьева / D.A. Vorobyeva: <https://orcid.org/0009-0006-1187-3220>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 03.06.2024. Принята к публикации: 03.11.2024. Опубликована онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 03.06.2024. Accepted for publication: 03.11.2024. Published online: 00.00.0000.

Эффективность пембролизумаба в терапии саркоматоидного варианта метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай

А.С. Полякова¹, Е.А. Соколов^{1,2}, Д.Ю. Пушкар¹⁻³

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

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

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

Контакты: Александра Сергеевна Полякова plkvs46@mail.ru

Саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы является редким гистологическим подтипом – частота его обнаружения составляет около 0,1–0,3 % всех новообразований мочевого пузыря. Стандартом 1-й линии в лечении распространенного уротелиального рака всех подтипов является химиотерапия, которая не всегда позволяет достичь наилучшего и полного ответа, особенно при наличии саркоматоидной дифференцировки. Высокая экспрессия лиганда белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) при данном морфологическом подтипе опухоли позволяет рассчитывать на лучшие результаты иммунотерапии в сравнении с химиотерапией. Однако необходимо большее количество наблюдений для подтверждения данного тезиса и предложения иммунотерапии пембролизумабом в качестве стандарта 1-й линии метастатической уротелиальной карциномы с саркоматоидной дифференцировкой.

Ключевые слова: уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, иммунотерапия, пембролизумаб, саркоматоидный рак

Для цитирования: Полякова А.С., Соколов Е.А., Пушкар Д.Ю. Эффективность пембролизумаба в терапии саркоматоидного варианта метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай. Онкоурология 2024;20(4):104–11.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-104-111>

Effectiveness of pembrolizumab in therapy of sarcomatoid variant of metastatic urothelial carcinoma. Clinical case

A.S. Polyakova¹, E.A. Sokolov^{1,2}, D. Yu. Pushkar¹⁻³

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

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

Contacts: Aleksandra Sergeevna Polyakova plkvs46@mail.ru

Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma is a rare histological subtype: it is diagnosed in 0.1–0.3 % of all neoplasms of the bladder. The standard 1st line therapy for all types of advanced urothelial carcinoma is chemotherapy which does not necessarily allow to achieve the best or complete responses, especially in the presence of sarcomatoid differentiation. High programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression in this morphological subtype allows to assume better results of immunotherapy compared to chemotherapy. However, a large number of observations is necessary to confirm this hypothesis and suggest pembrolizumab immunotherapy as a standard 1st line therapy for metastatic urothelial carcinoma with sarcomatoid differentiation.

Keywords: urothelial carcinoma, bladder cancer, immunotherapy, pembrolizumab, sarcomatoid carcinoma

For citation: Polyakova A.S., Sokolov E.A., Pushkar D.Yu. Effectiveness of pembrolizumab in therapy of sarcomatoid variant of metastatic urothelial carcinoma. Clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):104–11. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-104-111>

Введение

Рак мочевыводящих путей может быть представлен «чистой» уротелиальной карциномой, неуротелиальной карциномой (плоскоклеточный, саркомоподобный, микропапиллярный, плазмоцитонидный вариант и др.) или смешанной опухолью, представляющей собой комбинацию различных морфологических подтипов [1].

Саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы является редким гистологическим подтипом и составляет около 0,1–0,3 % всех новообразований мочевого пузыря [2]. Впервые данный морфологический подтип был зарегистрирован в 1972 г., и в последующем информация о данном диагнозе в основном ограничивалась лишь описанием клинических случаев или одноцентровыми исследованиями с относительно небольшой когортой пациентов.

Опубликовано несколько исследований, посвященных анализу выживаемости, в которых получен вывод, что саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы характеризуется высокой агрессивностью, плохим прогнозом и ассоциирован с худшими показателями выживаемости [2]. По данным некоторых авторов, показатель общей выживаемости у больных саркоматоидным уротелиальным раком мочевого пузыря составляет в среднем 18,4 мес [3].

Ввиду редкой встречаемости этого морфологического подтипа рака мочевого пузыря в литературе имеется ограниченное количество данных о сравнении эффективности различных вариантов лекарственной терапии. В связи с этим представляется актуальным изучение представленного в настоящей статье клини-

ческого случая в качестве демонстрации высокой эффективности иммунотерапевтических препаратов в лечении саркоматоидного уротелиального рака мочевого пузыря.

Клинический случай

Пациент, 67 лет, в марте 2023 г. был госпитализирован в урологическое отделение Боткинской больницы в связи с острой задержкой мочи. Данные ультразвукового исследования мочевого пузыря: стенки незначительно утолщены, ровные. В отделении проводилась консервативная терапия (альфа-блокатор в сочетании с дренированием мочевого пузыря уретральным катетером), и в результате неэффективности последней (08.03.2023) была выполнена троакарная цистостомия.

Амбулаторно проведено дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастным усилением (рис. 1), по данным которой определялись гиперплазия предстательной железы (PI-RADS 2) объемом 150 см³, утолщение левой боковой стенки мочевого пузыря до 0,5 см на протяжении 1 × 1 см с наличием патологического магнитно-резонансного (MP) сигнала (на фоне цистостомы мочевой пузырь пуст, оценка по VI-RADS не проводилась) (см. рис. 1).

С учетом наличия признаков инфравезикальной обструкции сохранного соматического статуса пациента в апреле 2023 г. была выполнена позадилоная аденомэктомия. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Течение послеоперационного периода осложнилось формированием серомы

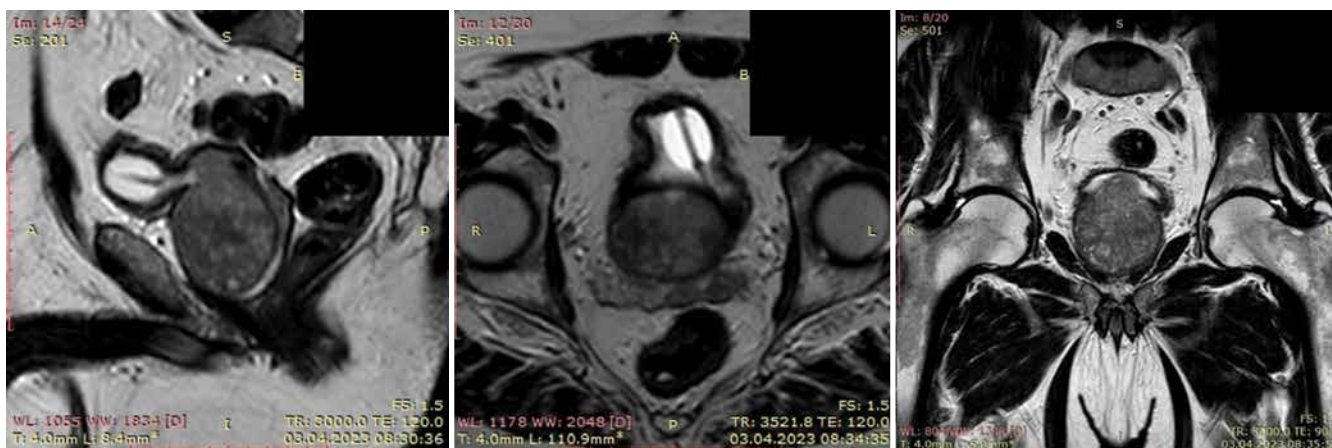


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 15.03.2023
Fig. 1. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 15.03.2023



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 25.06.2023. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 2. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 25.06.2023. Arrows point at the control lesions

в области послеоперационных швов, уросепсисом. Данное осложнение (II степени тяжести по классификации Clavien) потребовало госпитализации и применения системной антибактериальной терапии.

В течение месяца после аденомэктомии пациент предъявлял жалобы на ирритативную симптоматику и изменение цвета мочи по типу «мясных помоев». С учетом характера жалоб, неэффективности консервативной антибактериальной терапии пациенту 25.06.2023 была повторно выполнена МРТ органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, по данным которой выявлено объемное образование левой стенки мочевого пузыря размерами $1,3 \times 2,5 \times 2,5$ см (VI-RADS 1/5), с наличием фиксированного сгустка крови крупного размера (около 6 см) в полости мочевого пузыря. Также выявлено расширение лимфатических протоков запирающей группы слева, увеличенные лимфатические узлы при этом не обнаружены (рис. 2).

Данные цистоскопии (от 05.07.2023): по левой боковой стенке выше проекции устья расположено крупное ($2,5 \times 3$ см) новообразование на широком основании, исходящее из стенки мочевого пузыря. Выполнена трансуретральная резекция новообразования, макроскопически представленного отдельными тканевыми фрагментами, в целях стадирования взят участок мышечного слоя в области основания опухоли. Результат гистологического исследования: микроскопически опухоль мочевого пузыря представлена полями низкодифференцированной карциномы с наличием веретеновидных клеток с миксоматозом стромы, полями некроза и кровоизлияниями; определяется инвазия в мышечный слой pT2 (рис. 3).

По данным иммуногистохимического исследования — картина инвазивной уротелиальной карциномы, саркоматоидный вариант. FGFR-мутация не выявлена.

Пациенту была предложена радикальная цистэктомия. В процессе подготовки к оперативному вмешательству выполнена повторная МРТ органов малого таза

с внутривенным контрастным усилением, по данным которой выявлены рецидив новообразования по левой боковой стенке мочевого пузыря размерами $0,5 \times 2$ см, тазовая, забрюшинная лимфаденопатия с формированием конгломератов лимфатических узлов (рис. 4).

С учетом распространенности процесса в период с августа 2023 г. по февраль 2024 г. пациенту в качестве 1-й линии проводилась системная химиотерапия по схеме гемцитабин + цисплатин (суммарно 6 курсов). МР-контроль от 20.10.2023 представлен на рис. 5.

При контрольном обследовании от 07.02.2024 в сравнении с данными от 20.10.2023 выявлена разнонаправленная динамика в виде уменьшения образования мочевого пузыря до 5×2 мм (ранее 20×5 мм), уменьшения правых подвздошно-обтураторных лимфатических узлов с 33×16 до 18×14 мм и увеличения измененных левых внутренних подвздошных лимфатических узлов до 65×43 мм (ранее 45×24 мм) с вовлечением левой внутренней запирающей мышцы, леватора, ветви внутренней подвздошной вены (с признакам тромбоза), мезоректальной фасции. В предпузырной клетчатке по передней поверхности лимфатические узлы увеличились с 10 до 16 мм (рис. 6). Данная динамика оценена как отрицательная и по Критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1) относится к прогрессированию.

С учетом неэффективности полихимиотерапии в качестве терапии 2-й линии был выбран препарат пембролизумаб. С 09.02.2024 по 24.05.2024 пациенту было выполнено 6 введений пембролизумаба.

Данные контрольного обследования (от 08.06.2024): в просвете мочевого пузыря в процессе лечения удалось достичь полной редукции опухоли. В левой обтураторной области конгломерат лимфатических узлов размерами 26×16 мм (в апреле 2024 г. — 50×28 мм). Тромботические массы в просвете левой внутренней и общей подвздошной вен не определяются (рис. 7).

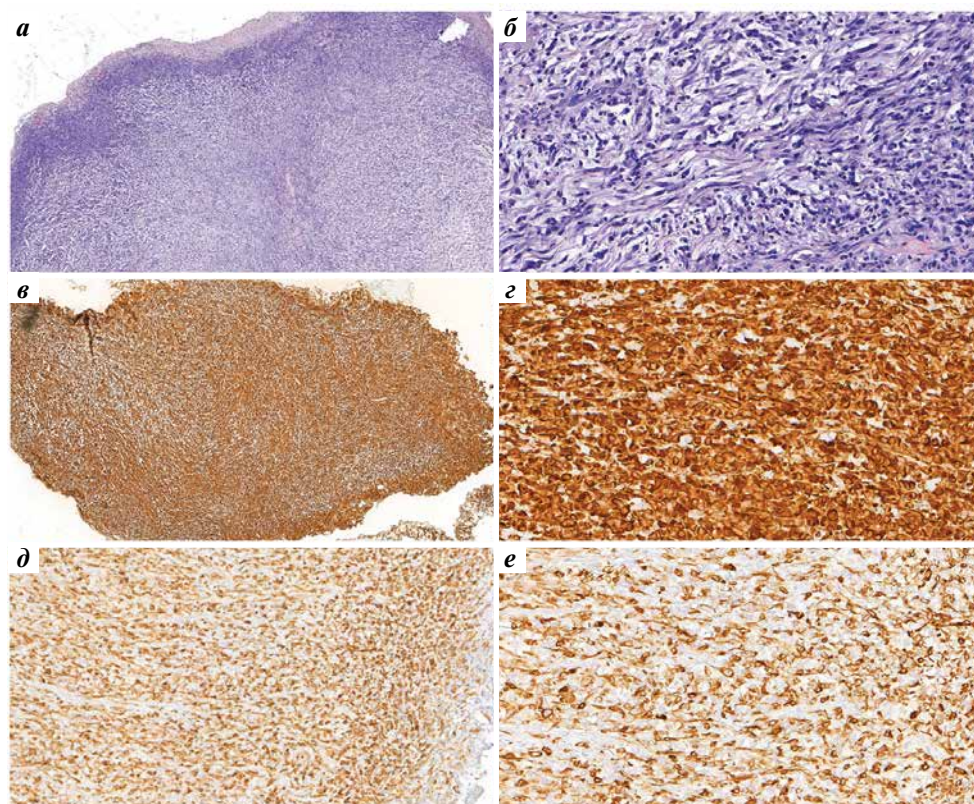


Рис. 3. Морфологические снимки материала, полученного при трансуретральной резекции мочевого пузыря: а, б – опухолевая ткань (окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$ (а), $\times 40$ (б)); в, з – иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют виментин (веретеновидный компонент), $\times 5$ (в), $\times 40$ (з); д, е – иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют PanCyt (веретеновидный компонент), $\times 20$ (д), $\times 40$ (е)

Fig. 3. Morphological photos of the material obtained during transurethral bladder resection: а, б – tumor tissue (hematoxylin and eosin staining, $\times 5$ (а), $\times 40$ (б)); в, з – immunohistochemical examination: tumor cells express vimentin (spindle-like component), $\times 5$ (в), $\times 40$ (з); д, е – immunohistochemical examination: tumor cells express PanCyt (spindle-like component), $\times 20$ (д), $\times 40$ (е)



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 23.07.2023. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 4. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 23.07.2023. Arrows point at the control lesions



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 20.10.2023. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 5. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 20.10.2023. Arrows point at the control lesions

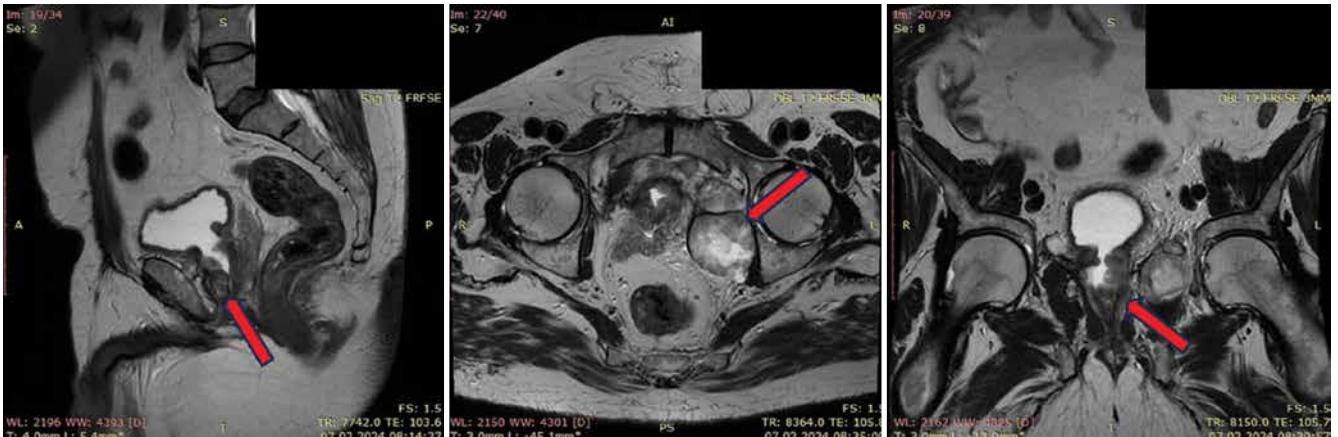


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 07.02.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 6. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 07.02.2024. Arrows point at the control lesions



Рис. 7. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 08.06.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 7. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 08.06.2024. Arrows point at the control lesions



Рис. 8. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 12.08.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 8. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 12.08.2024. Arrows point at the control lesions

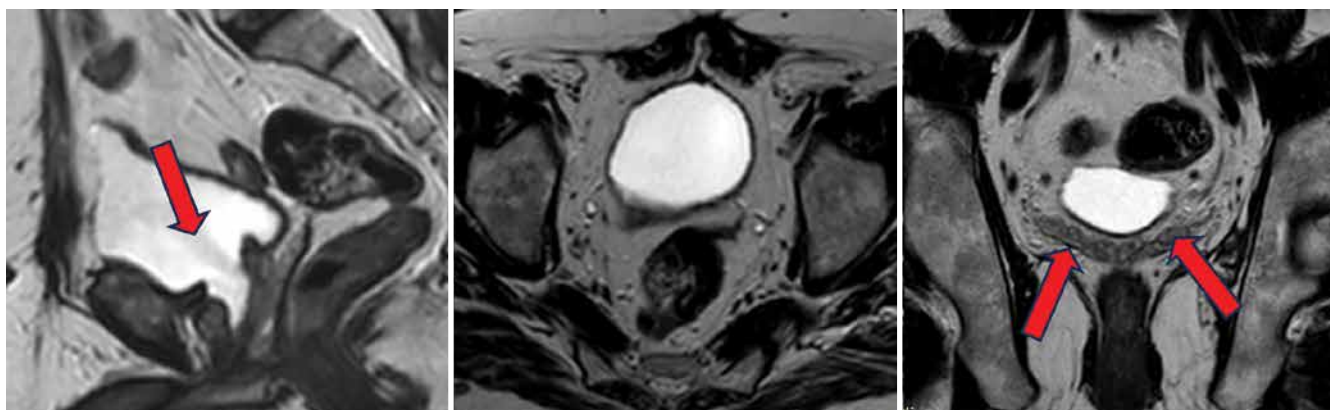


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 16.11.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 9. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 16.11.2024. Arrows point at the control lesions

С июня по декабрь 2024 г. пациент продолжал получать терапию пембролизумабом. МР-контроль от 12.08.2024 представлен на рис. 8. Зарегистрирован частичный ответ с уменьшением измеряемых очагов на 72%. Сохраняется конгломерат лимфатических узлов левой подвздошно-обтураторной группы размерами до 41 × 25 мм, неоднородной структуры с наличием зон фиброза, который вовлекает левую внутреннюю запирательную мышцу, леватор, мезоректальную фасцию. В клетчатке по передней поверхности предстательной железы сохраняется единичный опухолевый узел до 3 мм. По критериям RECIST v.1.1 установлен частичный ответ.

За все время терапии у пациента не было отмечено нежелательных явлений по шкале СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии побочных эффектов). Период наблюдения составил 18 мес.

Данные последнего МР-контроля (от 16.11.2024): объемных образований стенок мочевого пузыря не обна-

ружено, стенки при контрастировании без патологического накопления контрастного вещества. Увеличенные и патологически измененные лимфатические узлы не определяются. Костно-деструктивных изменений не выявлено (рис. 9). Таким образом, на фоне проводимой терапии пембролизумабом у данного пациента достигнут полный ответ.

Обсуждение

Стандартом 1-й линии в лечении метастатического уротелиального рака мочевого пузыря продолжает оставаться терапия платиносодержащими препаратами. По данным некоторых исследований, химиотерапия демонстрирует высокий процент достижения частичного ответа и очень низкие показатели полного ответа в начале терапии, а также низкую выживаемость без прогрессирования после ее отмены [4].

Внедрение иммунотерапевтических методов значительно изменило ландшафт лечения метастатического

уротелиального рака. Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб и атезолизумаб, играют ключевую роль, воздействуя на сигнальные пути, ограничивающие способность иммунной системы бороться с опухолевыми клетками [5]. Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к рецептору белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death 1, PD-1), которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухолеспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Иммунотерапия в настоящее время одобрена для лечения распространенного уротелиального рака во 2-й линии, при химиорезистентном, неоперабельном процессе и, по данным J. Bellmunt и соавт., ассоциирована с лучшими показателями выживаемости [6]. Ее применение в 1-й линии доступно только для пациентов, имеющих противопоказания к платиносодержащим препаратам, при высокой экспрессии PD-L1 [5].

J. Bellmunt и соавт. в исследовании, посвященном изучению эффективности пембролизумаба во 2-й линии терапии метастатической уротелиальной карциномы, пришли к выводу, что на фоне терапии пембролизумабом пациенты со «смешанной» гистологией имели более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами с «чистой» уротелиальной карциномой [6], однако мало что известно об эффективности пембролизумаба в терапии различных морфологических вариантов уротелиальной карциномы в реальной клинической практике.

В недавнем ретроспективном исследовании N.J. Miller и соавт. по оценке клинического ответа и выживаемости у пациентов с более редкими формами уротелиальной карциномы, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек, продемонстрировано, что эти параметры сопоставимы для всех гистологических подтипов, за исключением нейроэндокринных опухолей [7]. К недостаткам этого исследования можно отнести малое число пациентов с саркоматоидным типом дифференцировки, что не позволяет достоверно судить о статистической значимости данных.

Напротив, в исследовании T. Kobayashi и соавт. пациенты с саркоматоидным вариантом, составлявшие 2,5 %, имели тенденцию к более высокому показателю полного ответа и значительно большую общую выживаемость по сравнению с пациентами с «чистой» уро-

телиальной карциномой. Необходима тщательная интерпретация этих результатов, поскольку доля пациентов с саркоматоидным вариантом была также сравнительно небольшой.

При рассмотрении конкретных гистопатологических вариантов пациенты с саркоматоидным вариантом имели лучшие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при лечении пембролизумабом, чем пациенты с «чистой» уротелиальной карциномой [8].

Аналогичным образом недавний метаанализ подтвердил высокую эффективность схем с применением ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении метастатической саркоматоидной почечно-клеточной карциномы. В данном метаанализе была продемонстрирована более высокая частота частичного ответа опухоли у 45–60 % пациентов и частота полного ответа у 4–18 % пациентов по сравнению с контрольными группами [9].

Кроме этого, сообщалось, что веретенклеточная или саркоматоидная карцинома легкого экспрессирует более высокий уровень PD-L1, белка, связанного с положительным клиническим ответом на иммунотерапию. Таким образом, несколько исследователей сообщили о пациентах с веретенклеточной или саркоматоидной карциномой легкого, у которых получен полный ответ на лечение на основе иммунотерапевтических препаратов [10–12].

С учетом механизма действия пембролизумаба хороший ответ на терапию саркоматоидных опухолей в сравнении с «чистой» уротелиальной карциномой отчасти обусловлен более высокой долей PD-L1-положительных клеток. И возможно, при саркоматоидном варианте уротелиального рака рациональным будет использовать иммунотерапию в 1-й линии [13]. Необходимы дальнейшее изучение и более длительный период наблюдения за пациентами данной категории [14].

Заключение

Ввиду низкой распространенности уротелиальной карциномы с преобладанием саркоматоидной дифференцировки, отсутствия крупных исследований с большой когортой пациентов в настоящее время провести сравнительный анализ эффективности различных видов терапии не представляется возможным. Необходимо продолжение наблюдения, дальнейшей оценки эффективности и накопления большего опыта в этой области для разработки единых рекомендаций, основанных на реальных клинических данных применения ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии саркоматоидных опухолей в качестве 1-й линии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lenis A.T., Lec P.M., Chamie K., Mshs M.D. Bladder cancer: a review. *JAMA* 2020;324(19):1980–91. DOI: 10.1001/jama.2020.17598
2. Gu L., Ai Q., Cheng Q. et al. Sarcomatoid variant urothelial carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis of the clinicopathological features and survival outcomes. *Cancer Cell Int* 2020;20(1):550. DOI: 10.1186/s12935-020-01626-9
3. Sui W., Matulay J.T., Onyeji I.C. et al. Contemporary treatment patterns and outcomes of sarcomatoid bladder cancer. *World J Urol* 2017;35(7):1055–61. DOI: 10.1007/s00345-016-1962-8
4. Konala V.M., Adapa S., Aronow W.S. Immunotherapy in bladder cancer. *Am J Ther* 2022;29(3):e334–7. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000934
5. Evans S.T., Jani Y., Jansen C.S. et al. Understanding and overcoming resistance to immunotherapy in genitourinary cancers. *Cancer Biol Ther* 2024;25(1):2342599. DOI: 10.1080/15384047.2024.2342599
6. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
7. Miller N.J., Khaki A.R., Diamantopoulos L.N. et al. Histological subtypes and response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancer: a retrospective Study. *J Urol* 2020;204(1):63–70. DOI: 10.1097/JU.0000000000000761
8. Kobayashi T., Ito K., Kojima T. et al.; Japan Urological Oncology Group. Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. *Cancer Sci* 2021;112(2):760–73. DOI: 10.1111/cas.14762
9. Iacovelli R., Ciccarese C., Bria E. et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma – re-defining the first-line of treatment: a meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2020;136:195–203. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.008
10. Kotlowska M.P., Rueda A.G., Olmedo M.E. et al. Efficacy of immunotherapy in sarcomatoid lung cancer, a case report and literature review. *Respir Med Case Rep* 2019;26:310–4. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.02.017
11. Tsurumi K., Kawashima Y., Akahira J. et al. A remarkable clinical response to pembrolizumab in a rare spindle cell carcinoma of the lung. *JMA J* 2020;3(1):83–6. DOI: 10.31662/jmaj.2019-0015
12. Jin C., Yang B. Dramatic response of pulmonary sarcomatoid carcinoma to nivolumab combined with anlotinib: a case report. *Case Rep Oncol* 2020;13(2):601–5. DOI: 10.1159/000507568
13. Li H., Zhang Q., Shuman L. et al. Evaluation of PD-L1 and other immune markers in bladder urothelial carcinoma stratified by histologic variants and molecular subtypes. *Sci Rep* 2020;10(1):1439. DOI: 10.1038/s41598-020-58351-6
14. Murase K., Nakane K., Kawase M. et al. Metastatic urothelial carcinoma with sarcomatoid subtype after robot-assisted radical cystectomy successfully treated with pembrolizumab. *Cureus* 2024;16(6):e61871. DOI: 10.7759/cureus.61871

Вклад авторов

А.С. Полякова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистический анализ полученных данных;

Е.А. Соколов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;

Д.Ю. Пушкар: разработка дизайна исследования, научное моделирование.

Authors' contributions

A.S. Polyakova: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, statistical analysis of the data obtained;

E.A. Sokolov: developing the research design, obtaining data for analysis;

D.Yu. Pushkar: developing the research design, scientific modeling.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Полякова / A.S. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0003-3468-8758>

Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 17.10.2024. Принята к публикации: 28.01.2025. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 17.10.2024. Accepted for publication: 28.01.2025. Published online: 00.00.0000.

Лечение локализованного рака предстательной железы в зависимости от группы онкологического риска

Р.С. Низамова¹, Р.Д. Андреева¹, М.О. Воздвиженский²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50

Контакты: Румия Сахабовна Низамова nizamovars@ya.ru

Рак предстательной железы относится к часто встречающимся злокачественным опухолям у мужчин с неуклонным ростом числа впервые выявленных случаев заболевания. Лечение локализованных форм опухолей предстательной железы следует назначать с учетом группы риска прогрессирования.

Нерешенной проблемой для пациентов с раком предстательной железы низкого риска остается избыточность лечения, в то время как активное наблюдение демонстрирует наибольшую вероятность благоприятного исхода. В современном научном сообществе нет согласованности и в выборе наиболее эффективного метода лечения пациентов групп промежуточного и высокого риска прогрессирования. Цель обзора – выявить наиболее оптимальные методы лечения локализованного рака предстательной железы с учетом группы риска прогрессирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, группа риска, активное наблюдение, лечение локализованного рака предстательной железы

Для цитирования: Низамова Р.С., Андреева Р.Д., Воздвиженский М.О. Лечение локализованного рака предстательной железы в зависимости от группы онкологического риска. Онкоурология 2024;20(4):112–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-112-119>

Treatment of localized prostate cancer depending on the oncological risk group

R.S. Nizamova¹, R.D. Andreeva¹, M.O. Vozdvizhensky²

¹Department of Urology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

²Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia

Contacts: Rumiya Sakhabovna Nizamova nizamovars@ya.ru

Prostate cancer is one of the frequently occurring malignant tumors in men with a steady increase in the number of primary diagnosed cases. Treatment of localized forms of prostate tumors should be prescribed taking into account the progression risk group.

The unresolved problem for low-risk prostate cancer patients is the redundancy of treatment while active surveillance demonstrates the highest probability of a favorable outcome. There is also a lack of consensus in the current scientific community on the most effective treatment for patients at intermediate and high risk of progression. These issues predetermined the purpose of the review: to identify the most optimal methods of treatment of localized prostate cancer taking into account the progression risk group.

Keywords: prostate cancer, risk group, active surveillance, treatment of localized prostate cancer

For citation: Nizamova R.S., Andreeva R.D., Vozdvizhensky M.O. Treatment of localized prostate cancer depending on the oncological risk group. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(4):112–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-112-119>

Введение

На настоящий момент онкоурологи обладают большим резервом при выборе методов и средств лечения рака предстательной железы (РПЖ). Это отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение (АН)), радикальные хирургические методы лечения, лучевая терапия (ЛТ) (дистанционная (ДЛТ) и брахитерапия), гормональная терапия, химиотерапия, а также экспериментальные методы – терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU-терапия) и криотерапия как в монорежиме, так и в сочетании.

Согласно зарубежным руководствам по РПЖ и клиническим рекомендациям Минздрава России, выбор тактики лечения локализованного РПЖ основывается на стратификации пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования на основании результатов пальцевого исследования предстательной железы, уровня простатического специфического антигена (ПСА), суммы баллов по шкале Глисона, данных сцинтиграфии, мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) предстательной железы [1, 2].

При этом следует отметить, что рандомизированные клинические исследования, в которых бы сравнивали отдаленные результаты различных видов лечения локализованного РПЖ в стратифицированных группах риска, особенно АН и стандартного лечения, практически отсутствуют.

Лечение рака предстательной железы низкого риска прогрессирования

Основными лечебными подходами у пациентов РПЖ низкого онкологического риска являются АН и выжидательная тактика, радикальная простатэктомия (РПЭ) и ЛТ [3].

Избежать возникающих после радикального лечения осложнений, связанных с избыточностью лечения, позволяет выбор тактики АН. Однако окончательно не решен как вопрос о критериях включения в группу, так и вопрос методики ведения этих пациентов [4, 5]. Многие авторы рекомендуют АН пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет и сохранением первоначальных характеристик опухоли в течение всего периода мониторинга с сохранением высокого качества жизни. Мониторинг предполагает ежегодное пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА сыворотки крови каждые 6 мес и повторную биопсию каждые 2–3 года. При этом повышение уровня ПСА сыворотки крови может свидетельствовать о необходимости перехода к радикальному лечению, но только после выявления прогрессирования заболевания по данным контрольной биопсии [2, 6, 7].

Когда имеются противопоказания для проведения радикального лечения и ожидаемая продолжительность

жизни пациентов менее 10 лет, следует придерживаться выжидательной тактики. Наблюдение за ними осуществляется до возникновения клинических признаков местного или системного прогрессирования, в связи с чем назначается паллиативная терапия [8].

Следует отметить, что в прошлые десятилетия вместо АН и выжидательной тактики использовалась стратегия активного мониторинга, которая характеризовалась менее строгим подходом в плане клинического наблюдения, методов визуализации и повторной биопсии [9].

С 1990 по 2013 г. под АН за пациентами при РПЖ низкого риска подразумевали ежеквартальное исследование сывороточного ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование и периодические повторные биопсии предстательной железы с наиболее целесообразным применением данного подхода у больных в возрастной группе 65–75 лет [10–12].

В последние годы одни исследователи рекомендуют назначать пациентам АН группы низкого риска периодическое обследование, включающее анализ крови на ПСА и осмотр врача каждые 6 мес, мпМРТ каждые 18 мес и биопсию предстательной железы каждые 3 года [13]. Другие предлагают в качестве основного критерия перехода к активному лечению только результаты плановой биопсии предстательной железы каждые 1–2 года или планового исследования крови на ПСА с биопсией предстательной железы, не включая в протокол АН мпМРТ, так как в ряде случаев при этом методе исследования наблюдается завышение или занижение стадии заболевания. В настоящее время остается нерешенным вопрос включения и исключения мпМРТ в качестве критерия для определения стадии и агрессивности локализованного РПЖ низкого риска. Интересен факт, что в 5–25 % случаев переход к активному лечению осуществлялся при отсутствии прогрессирования заболевания по личному желанию пациентов [14, 15].

Анализ данных исследования National Cancer Data Base продемонстрировал интересные изменения в подходах к лечению больных РПЖ низкого, промежуточного и высокого риска в 2011 г. относительно 2004 г. Исследование включило 824 тыс. пациентов с РПЖ. Во всех группах риска имело место увеличение частоты проведения РПЭ ($p < 0,001$), в том числе на 14,1 % в группе низкого риска. При этом доля пациентов с низким риском прогрессии злокачественного новообразования под АН также увеличилась на 6,1 % [16].

Данные многоцентровых исследований, таких как SEER с участием более 15 тыс. мужчин, показывают, что применение тактики АН при РПЖ низкого риска выросло с 14,5 % в 2010 г. до 42,1 % в 2015 г. [17].

Согласно данным исследования L. Klotz (2006), в которое вошли 299 пациентов с РПЖ низкого риска, канцерспецифическая выживаемость больных, находящихся на АН в течение 8 лет, составила 99,3 %.

Интересно проследить частоту перехода от АН к лечению. Известно большое количество работ, оценивающих критерии включения в группу АН, мониторинг, а также переход пациентов на радикальное лечение. Однако, несмотря на это, не существует конкретных параметров для включения в группу АН, нет четкой периодичности для проведения динамического наблюдения за пациентами, состоящими в данной группе, единого стандарта перехода в фазу АН [18, 19].

Систематический обзор N. Kinsella и соавт. продемонстрировал, что по истечении 5-летнего периода АН 14–50 % пациентов приходится рекомендовать радикальное хирургическое лечение [20]. Похожие результаты получены в исследовании PRIAS (The Prostate Cancer Research International: Active Surveillance study): в группе пациентов, которым проводилось АН, через 5 лет исследования осталось 48 % больных, а по истечении 10-летнего периода наблюдения – 27 % [21].

По данным R.S. Matulewicz и соавт., примерно половина мужчин, находящихся под АН, через 5 лет в конечном итоге получали радикальное лечение. Риск метастазирования за 10 лет составил 4 %, в то время как риск смерти за исследуемый период – 0,5 % [22].

При среднем периоде наблюдения 7,3 года 41 % пациентов, находящихся под наблюдением, не получали лечения, в то время как 34 % была назначена ЛТ или брахитерапия, 16 % – первичная гормональная терапия и 10 % перенесли простатэктомию. Качество жизни у пациентов, получивших отсроченное лечение после первоначального ожидания, было не хуже, чем у мужчин, которым было назначено немедленное лечение [23].

В некоторых исследованиях, в которых проводили АН за больными локализованным РПЖ низкого онкологического риска, показано, что через 15 лет наблюдения отдаленное метастазирование развивалось у менее 1 % пациентов [24, 25]. В ряде аналогичных работ, в частности С.J. Welty и соавт., продемонстрировано, что в группе мужчин, которым проводился активный мониторинг в течение 5 лет, у 40 % больных после повторной биопсии не отмечалось повышения группы риска прогрессирования РПЖ до высокого. Также отмечено, что в данной группе исследуемых более чем в половине случаев (60 %) удалось избежать радикального лечения [11].

N.J. van As и соавт. сообщили об АН 326 пациентов с клинической стадией опухоли T1–T2a. В течение 22 мес ни у одного из исследуемых больных метастатические очаги не выявлены и не зафиксированы случаи смерти от прогрессирования РПЖ, РПЭ была проведена в 20 % случаев [26]. С. Nardi и соавт. при проведении АН в течение 42 мес за 80 пациентами установили, что радикальное лечение потребовалось только в 14 % случаев, в 6 % случаев смерть была обусловлена сопутствующими заболеваниями, при этом медиана времени удвоения ПСА составила 12 лет [27].

При анализе литературы обнаружены исследования наших соотечественников, которые оценивали выживаемость и качество жизни пациентов при АН и радикальном лечении [14, 28]. Из 40 мужчин 2 потребовалось радикальное лечение в связи с повышением уровня ПСА и увеличением объема опухоли по данным пальцевого ректального исследования, 1 пациент предпочел активное лечение в связи с онкотревожностью. Согласно опросникам, качество жизни пациентов в группе АН повысилось в течение 18 мес. При этом к концу периода исследования в группе АН показатели физического здоровья улучшились, а в группе радикального лечения отмечалось небольшое снижение оценки физического компонента.

Основным методом лечения больных локализованным РПЖ, несмотря на возникающие после операции осложнения, остается РПЭ. Количество и степень выраженности осложнений обусловлены методом оперативного вмешательства и опытом хирурга, стадией заболевания, возрастом пациента, наличием сопутствующих заболеваний [29].

Однако следует учитывать и то, что анализ данных всех рандомизированных контролируемых исследований в Европе и США за период 2010–2020 гг. не выявил статистически значимых различий в показателях общей и канцерспецифической выживаемости у 2635 пациентов со стадией T1–2N0M0 после радикального хирургического лечения и при тщательном мониторинге. При этом после хирургического лечения наблюдались как снижение риска прогрессирования заболевания и метастазирования, так и большая вероятность возникновения послеоперационных осложнений, нарушений мочеиспускания и сексуальной дисфункции. Через 10 лет после РПЭ и в группе наблюдения общая и канцерспецифическая выживаемость были идентичны – 98,8 и 99,0 % [4].

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения 50 804 пациентов с локализованным РПЖ низкого риска за 2005–2015 гг., по данным J.A. Miccio и соавт., определил значимые различия в показателях общей выживаемости после РПЭ, низкодозной брахитерапии и ДЛТ – 92,9; 83,6 и 76,9 % соответственно (все $p < 0,001$). Указанные виды лечения имели одинаковую 10-летнюю канцерспецифическую выживаемость – 99,0 % [30].

Лечение локализованного рака предстательной железы промежуточного риска прогрессирования

Оптимальная стратификация и тактика лечения при РПЖ промежуточного риска в настоящее время не уточнены и требуют дальнейших рандомизированных клинических исследований. К разрешенным вариантам лечения с хорошими онкологическими результатами относятся АН, выжидательная тактика, РПЭ, различные методы ЛТ, гормональная терапия [1].

Активное наблюдение может проводиться у тщательно отобранных пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, выжидательная тактика — при невозможности радикального лечения чаще всего из-за наличия сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни менее 10 лет. Радикальное лечение подразумевает хирургический метод и ЛТ. При этом гормональное лечение применяется только в качестве дополнительного. РПЭ проводится открытым или малоинвазивным доступом с лимфодиссекцией или без нее. По данным ряда исследований, отдаленные результаты после РПЭ и ЛТ практически идентичны. Пациентам с благоприятным прогнозом можно рекомендовать АН и низкодозную брахитерапию в монорежиме, модулированную по интенсивности ЛТ (ЛТМИ) или ДЛТ с модуляцией интенсивности аркой (VMAT) в комбинации с визуальным контролем (IGRT), можно также комбинировать низкодозную брахитерапию с ДЛТ и коротким курсом гормональной терапии. При неблагоприятном прогнозе без нарушений мочеиспускания также следует назначать тримодальную терапию, но включающую высокодозную брахитерапию в комбинации с ЛТМИ/VMAT и коротким курсом гормональной терапии [2, 31, 32].

Установлено, что после РПЭ у пациентов группы промежуточного риска выявлена в 6,3 раза большая частота смерти от РПЖ (95 % доверительный интервал 3,3–12,3; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами группы низкого риска [33]. Согласно данным PIVOT и SPCG4, хирургическое лечение также продемонстрировало более высокие показатели выживаемости и отсрочило прогрессию злокачественного новообразования предстательной железы относительно активного мониторинга [8, 34, 35].

Согласно результатам исследований наших соотечественников, которые анализировали данные 1127 больных с гистологически подтвержденным РПЖ за период с 1995 по 2016 г., показатели 5- и 10-летней канцерспецифической выживаемости в группе хирургического лечения достигали 98,4 и 95,7 %, в группе ДЛТ — 98,4 и 76,3 %, при длительном гормонолучевом лечении — 86,2 и 81,6 % соответственно [36].

После радикального лечения у пациентов с РПЖ промежуточного риска также отмечается низкая вероятность отдаленного метастазирования по сравнению с группой активного мониторинга [2]. При анализе данных большого количества исследований обнаружен закономерно более высокий риск биохимического рецидива при первичном паттерне 4 по сравнению с grade 3 [10]. Сравнительный анализ отдаленных результатов канцерспецифической выживаемости за период наблюдения 10 лет не выявил преимуществ радикального лечения (РПЭ и ЛТ) перед АН за больными. Тем не менее отмечено снижение риска прогрессирования и вероятности развития отдаленных метастазов в груп-

пах радикального лечения по сравнению с тактикой АН на 12,2 и 3,5 % ($p < 0,004$ и $p < 0,001$) соответственно [37]. В исследованиях других авторов показано, что после РПЭ регистрируются достаточно высокие значения 25-летней канцерспецифической выживаемости (до 86,0 %), а канцерспецифическая смертность при 15-летнем периоде наблюдения не превышает 1,5 % [38].

Современная ДЛТ проводится с модуляцией интенсивности в суммарной дозе от 68,4 до 83 Гр в режиме стандартного фракционирования. При эскалации суммарной очаговой дозы до 78–83 Гр наблюдались более высокие показатели канцерспецифической выживаемости. У больных группы промежуточного риска прогрессирования при использовании суммарной дозы ДЛТ 79,2 Гр показатели общей выживаемости за 8 лет наблюдения составили 76,0 %. Однако, несмотря на высокие показатели выживаемости, повышение дозы вызывает более выраженные проявления радиационной токсичности [39]. Согласно рекомендациям GEC/ESTRO, брахитерапия высокой мощностью дозы в сочетании с ДЛТ применима для больных групп промежуточного и высокого риска прогрессирования, низкодозная брахитерапия в монорежиме возможна для пациентов группы промежуточного риска с благоприятным исходом [40].

Применение ДЛТ в сочетании с коротким курсом андрогендепривационной терапии (АДТ) демонстрировало повышение общей и опухолевоспецифической выживаемости соответственно на 5,0 и 4,0 % у пациентов с промежуточным риском прогрессирования заболевания по сравнению с использованием только ДЛТ, а у мужчин группы низкого риска прогрессирования такое сравнение не выявило статистически значимой разницы [41].

В качестве экспериментальных методов лечения РПЖ низкого и промежуточного риска клинические рекомендации позволяют использовать терапию высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU-терапия). Однако из-за отсутствия проспективных сравнительных отдаленных онкологических результатов данный метод лечения не рекомендован в качестве приемлемой альтернативы радикальным методам терапии.

Имеются исследования, сравнивающие основные хирургические методы лечения РПЖ: РПЭ, брахитерапию, криодеструкцию и HIFU. Так, в исследование P.H. Chiang, Y.Y. Liu вошли 492 пациента, которых наблюдали в течение 3 лет. В группе брахитерапии у пациентов с промежуточным риском биохимический рецидив возник в 34,4 % случаев. После РПЭ были обнаружены послеоперационные осложнения: стриктура уретры — у 29,9 % пациентов, инконтиненция — у 11,3 %. После HIFU-терапии у 65,5 % пациентов через 1 год после проведенного лечения эректильная дисфункция уже не определялась [42].

В исследовании М. Hayashi и соавт., которые проанализировали истории болезни 224 пациентов с локализованной формой РПЖ, за 7-летний период наблюдения не выявлено ни одного случая смерти от РПЖ, в то время как выживаемость без рецидива составила 75 %; безрецидивная выживаемость в группах низкого, промежуточного и высокого риска за 5-летний период наблюдения оказалась равна 98, 84 и 59 % соответственно. Из 216 пациентов через 6 мес после HIFU-терапии у 25 (12 %) был диагностирован местный рецидив, а 5-летняя безрецидивная выживаемость среди них после повторной HIFU и гормональной терапии была равна 64 % [43].

Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска прогрессирования

В настоящее время критерии высокого риска РПЖ и оптимальное лечение для этой группы пациентов не уточнены.

Некоторые организации относят к злокачественным новообразованиям с высоким риском прогрессирования местно-распространенный РПЖ, другие – локализованный процесс. Тем не менее по рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть онкологических центров) к высокому риску прогрессирования РПЖ относят клиническую стадию $\geq T3a$, а по рекомендациям EAU (European Association of Urology, Европейская ассоциация урологов) и ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейская ассоциация медицинских онкологов) – клиническую стадию T2c; такие критерии, как уровень ПСА >20 нг/мл или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , остаются идентичными [24, 44–46].

Длительное время РПЭ считалась «золотым стандартом» лечения пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования, а лечение РПЖ высокого онкологического риска было ассоциировано исключительно с комбинированной гормонолучевой терапией [47].

По данным А. Vriganti и соавт., после РПЭ 10-летняя выживаемость без рецидива при локализованном раке высокого риска составила 66 %, канцерспецифическая выживаемость – 98 %, при местно-распространенном раке – 47 и 88 % ($p < 0,001$; $p < 0,001$) соответственно [48]. С.У. Hsu и соавт. установили, что после радикального удаления предстательной железы при клинически одностороннем РПЖ T3a показатели 5- и 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования достигали 59,5 и 51,1 %, 5- и 10-летней канцерспецифической выживаемости – 98,7 и 91,6 %, общей выживаемости – 95,9 и 77,0 % соответственно [49].

Данные крупных исследований показывают, насколько важно правильно установить стадию злокачественного новообразования предстательной железы, а также использовать РПЭ в виде первого шага ком-

плексной терапии. Н. van Roppel отмечал, что расширенная тазовая лимфодиссекция, удаление семенных пузырьков, апикальная диссекция, удаление сосудисто-нервного пучка на участке, примыкающем непосредственно к опухоли, а также резекция шейки мочевого пузыря, когда опухоль находится у основания, являются обязательными мерами для достижения адекватного локального контроля [50].

В группах неметастатического РПЖ высокого риска прогрессирования предпочтительно выбирать выжидательную тактику, ДЛТ, РПЭ с лимфодиссекцией с возможной АДТ или мультимодальное лечение [51].

При локализованном РПЖ высокого риска стандартом лечения является РПЭ с расширенной лимфаденэктомией или ЛТМИ, или VMAT с эскалацией дозы. ЛТ обычно комбинируют с длительной АДТ. Тщательное наблюдение рекомендуют только в случаях отсутствия клинических проявлений заболевания и ожидаемой продолжительности жизни пациента не более 5 лет. Только пациентам с ограниченной продолжительностью жизни и наличием местных признаков заболевания можно назначать первичную АДТ [2].

Согласно рекомендациям EAU, пациент сам определяет приемлемый для себя метод лечения из возможных. По данным большого числа исследований, РПЭ демонстрирует хорошие результаты. Максимальный эффект от оперативного вмешательства в группе высокого риска прогрессирования прогнозируется у больных с полностью удаленной опухолью [52].

Другие авторы отметили, что вероятность биохимического рецидива заболевания в течение 5 лет после проведения РПЭ или ЛТ по поводу локализованного рака высокого риска превышала 50 % [53]. Тем не менее медиана канцерспецифической выживаемости после РПЭ или ЛТ достигает 14 лет, а при наблюдении – только 7,8 года. Медиана общей выживаемости также была выше при РПЭ и ЛТ по сравнению с консервативной терапией – 9,7; 6,7 и 5,2 года соответственно. При этом риск смерти от рака после РПЭ ниже на 68 % по сравнению с тщательным наблюдением ($p < 0,001$) [54].

Необходимо учитывать и то, что в прежние годы использовали субоптимальные дозы ДЛТ с самой высокой суммарной дозой 66 Гр, тогда как на сегодняшний день рекомендуемая суммарная доза составляет 76–78 Гр [51]. Кроме этого, стандартом лечения РПЖ высокого риска прогрессирования считали комбинацию стандартных доз ДЛТ с АДТ, и результаты проведенных исследований продемонстрировали, что такое лечение повышает показатели общей и канцерспецифической выживаемости без существенного увеличения радиационной токсичности [55, 56].

В настоящее время к вариантам лечения, направленным на снижение уровня тестостерона, кроме хирургической кастрации, относят терапию нестероидными антиандрогенами, агонистами и антагонистами

гонадотропин релизинг-гормона, новыми агонистами андрогеновых рецепторов [57].

Лучевая терапия в комбинации с длительной адъювантной АДТ показывает статистически значимое повышение показателей общей выживаемости относительно АДТ на короткий срок у пациентов с РПЖ высокого онкологического риска. По данным W.U. Shipley и соавт., назначение антиандрогенной терапии (бикалутамида) в течение 24 мес в сочетании с ЛТ через 12 лет после радикального хирургического лечения снижает вероятность развития отдаленного метастазирования (23,0 % против 14,5 %; $p = 0,005$) и показатели смертности (5,8 % против 13,4 %; $p < 0,001$) по сравнению с ЛТ в монорежиме [58].

Применение гормональных средств в монорежиме возможно только у пациентов с тяжелым соматическим статусом или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению или ЛТ [59].

Ряд исследователей рекомендуют использовать при локализованном раке высокого риска комбинацию ДЛТ с низкодозной или высокодозной брахитерапией, так как свободная от биохимического рецидива 5-летняя выживаемость при комбинированной терапии была выше на 11 и 14 % ($p < 0,01$; $p = 0,04$) соответственно [60].

Обобщая результаты многочисленных исследований проблемы, можно сделать вывод, что значимое влияние

на исход лечения при локализованных формах злокачественных новообразований предстательной железы имеет количество выявленных предоперационных факторов риска РПЖ. Выявление прогностически значимых факторов на сегодняшний день остается крайне актуальным с точки зрения интеграции их в диагностический процесс. Присутствие двух и более факторов риска значимо негативно влияет на прогноз заболевания и результаты радикального хирургического лечения. Необходим системный подход к выявлению прогностических факторов не только при диагностике, но и при назначении лечения, состоящего из АН, выжидательной тактики, РПЭ, ЛТ и лекарственной терапии [47]. Комбинированная или мультимодальная терапия локализованного РПЖ промежуточного и высокого риска однозначно улучшает отдаленные результаты лечения.

Заключение

Таким образом, повышение эффективности ранней диагностики РПЖ свидетельствует об актуальности изучения лечения локализованных форм заболевания. В настоящее время оценка отдаленных онкологических результатов в зависимости от стратификации на группы низкого, промежуточного и высокого риска локализованного РПЖ представляет большой интерес, поскольку критерии выбора оптимальных методов лечения для пациентов этих групп требуют уточнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Минздрав России, 2018. Доступно по: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf
Clinical recommendations. Prostate cancer. Ministry of Health of the Russia, 2018. Available at: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf (In Russ.).
2. Bekelman J.E., Rumble R.B., Chen R.C. et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association. American Society for Radiation Oncology. Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(32):3251–58. DOI: 10.1200/JCO.18.00606
3. Zhen L., Zhien Z., Shengmin Y. et al. Can patients with low-risk prostate cancer really benefit from radical treatment? A systematic review and network meta-analysis. *Andrologia* 2021;53(9):e14122. DOI: 10.1111/and.14122
4. Vernooij R.W., Lancee M., Cleves A. et al. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6(6):CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub3
5. Поляков С.Л., Шиманец С.В., Карман А.В. и др. Активное наблюдение при раке предстательной железы. *Здравоохранение (Минск, Беларусь)* 2020;(9):58–67.
Polyakov S.L., Shimanets S.V., Karman A.V. et al. Active surveillance in prostate cancer. *Zdravookhranenie (Minsk, Belarus) = Healthcare* 2020;(9):58–67. (In Russ.).
6. Cimino S., Privitera S., Favilla V. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: are all criteria similar? *Anticancer Agents Med Chem* 2018;18(7):958–63. DOI: 10.2174/1871520618666180425121617
7. Willemsse P.M., Davis N.F., Grivas N. et al. Systematic review of active surveillance for clinically localised prostate cancer to develop recommendations regarding inclusion of intermediate-risk disease, biopsy characteristics at inclusion and monitoring, and surveillance repeat biopsy strategy. *Eur Urol* 2022;81(4):337–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.007
8. Wilt T.J., Vo T.N., Langsetmo L. et al. Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: extended follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020;77(6):713–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02.009
9. Thomsen F.B., Brasso K., Klotz L.H. et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109(8):830. DOI: 10.1002/jso.23584
10. Uesugi T., Saika T., Edamura K. et al. Primary Gleason grade 4 impact on biochemical recurrence after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):219–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.018
11. Wély C.J., Cowan J.E., Nguyen H. et al. Extended follow-up and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193(3):807–11. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.094
12. Hayes J.H., Ollendorf D.A., Pearson S.D. et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:853–60. DOI: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00002

13. Shill D.K., Roobol M.J., Ehdaie B. et al. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2809–19. DOI: 10.21037/tau-20-1370
14. Гасанов Э.Н., Чиненов Д.В., Акопян Г.Н. и др. Первые результаты активного наблюдения за больными раком предстательной железы низкого онкологического риска. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(2):78–83. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83
Gasanov E.N., Chinenov D.V., Akopyan G.N. et al. The first results of active surveillance of patients with prostate cancer of low oncologic risk. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(2):78–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83
15. Lam T.B.L., MacLennan S., Willemse P.P.M. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localized prostate cancer from an international collaborative study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019;76(6):790–813. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.020
16. Phillip J.G., Chun C.L., Ahmedin J. Recent trends in the management of localized prostate cancer: results from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2014;90(1):S431–2.
17. Mahal B.A., Butler S., Franco I. et al. Use of active surveillance or waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States, 2010–2015. *JAMA* 2019; 321(7):704–6. DOI: 10.1001/jama.2018.19941
18. Кокин С.П., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я. и др. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(3):55–63.
Kokin S.P., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya. et al. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):55–63. (In Russ.).
19. Bastian P.J., Carter B., Bjartell A. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55(6):1321–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.028
20. Kinsella N., Helleman J., Bruinsma S. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol* 2018;7(1):83–97. DOI: 10.21037/tau.2017.12.24
21. Bokhorst L.P., Valdagni R., Rannikko A. et al. A Decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70(6):954–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.007
22. Matulewicz R.S., Weiner A.B., Schaeffer E.M. Active surveillance for prostate cancer. *JAMA* 2017;318(21):2152. DOI: 10.1001/jama.2017.17222
23. Kasperzyk J.L., Shappley W.V. 3rd, Kenfield S.A. et al. Watchful waiting and quality of life among prostate cancer survivors in the Physicians' Health Study. *J Urol* 2011;186(5):1862–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.058
24. Shappley W.V. 3rd, Kenfield S.A., Kasperzyk J.L. et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(30):4980–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2613
25. Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(33):33–79. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764
26. Van As N.J., Norman A.R., Thomas K. et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localized prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54(6):1297–305. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.039
27. Hardi C., Parker C., Norman A. et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95(7):956–60. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05446.x
28. Гасанов Э.Н., Шпоть Е.В., Магомедов А.А. и др. Рак предстательной железы низкого онкологического риска: оценка качества жизни после хирургического лечения и при активном наблюдении. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(4):60–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-60-67
Gasanov E.N., Shpot E.V., Magomedov A.A. et al. Low-risk prostate cancer: evaluation of quality of life after surgical treatment and during active observation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):60–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-60-67
29. Ellison L.M., Heaney J.A., Birkmeyer J.D. The effect of hospital volume on mortality and resource use after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163(3):867–69.
30. Miccio J.A., Talcott W.J., Jairam V. et al. Quantifying treatment selection bias effect on survival in comparative effectiveness research: findings from low-risk prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(2):414–22. DOI: 10.1038/s41391-020-00291-3
31. Preisser F., Cooperberg M.R., Crook J. et al. Intermediate-risk prostate cancer: stratification and management. *Eur Urol Oncol* 2020;3(3):270–80. DOI: 10.1016/j.euo.2020.03.002
32. King M.T., Keyes M., Frank S.J. et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: a systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy* 2021;20(6):1114–29. DOI: 10.1016/j.brachy.2021.07.006
33. Boorjian S.A., Karnes R.J., Rangel L.J. et al. Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1354–60; discussion 1360–1. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.061
34. Bill-Axelson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967
35. Luo X., Yi M., Hu Q., Yin W. Prostatectomy versus observation for localized prostate cancer: a meta-analysis. *Scand J Surg* 2021;110(1):78–85. DOI: 10.1177/1457496919883962
36. Гришкевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А. и др. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4):203.
Gritskovich A.A., Medvedev V.L., Kostin A.A. et al. Prognostic factors of patient survival in prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(4):203. (In Russ.).
37. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162
38. Eggener S.E., Scardino P.T., Walsh P.C. et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869–75. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.057
39. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J. et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180039. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0039
40. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107(3):325–32. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.002
41. Jones C.U., Hunt D., McGowan D.G. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1012348
42. Chiang P.H., Liu Y.Y. Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Springerplus* 2016;5(1):1905. DOI: 10.1186/s40064-016-3584-4
43. Hayashi M., Hayashi T., Oka T. et al. Long-term outcomes and prognosis of transrectal high-intensity focused ultrasound

- therapy for patients with localized prostate cancer – therapy after recurrence and predictive factors. *Open J Urol* 2017;7(6):16.
44. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
 45. Horwich A., Parker C., de Reijke T. et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):vi106–14. DOI: 10.1093/annonc/mdt208
 46. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al.; ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119–34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
 47. Бувич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология* 2019;15(1):117–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124
Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):117–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124
 48. Briganti A., Joniau S., Gontero P. et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):584–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.043
 49. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.024
 50. Van Poppel H. Locally advanced and high-risk prostate cancer: the best indication for initial radical prostatectomy? *Asian J Urol* 2014;1(1):40–5. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.09.009
 51. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Местно-распространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований. *Русский медицинский журнал* 2017;(27):2015–8.
Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Localized and localized prostate cancer of high risk of progression: treatment strategy, review of clinical studies. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;(27):2015–8. (In Russ.).
 52. Stewart S.B., Boorjian S.A. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. *Urol Oncol* 2015;33(5):235–44. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.10.003
 53. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д. и др. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN. *Онкоурология* 2021;17(2):54–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D. et al. Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
 54. Tewari A., Divine G., Chang P. et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy – a propensity scoring approach. *J Urol* 2007;177(3):911–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.040
 55. Bria E., Cuppone F., Giannarelli D. et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Metaanalysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446–56. DOI: 10.1002/cncr.24392
 56. Sasse A.D., Sasse E., Carvalho A.M., Macedo L.T. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54. DOI: 10.1186/1471-2407-12-54
 57. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64–71. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01576-5
 58. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R. et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529
 59. Lycken M., Garmo H., Adolfsson J. et al. Patterns of androgen deprivation therapies among men diagnosed with localised prostate cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1789–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.279
 60. Hoskin P.J., Rojas A.M., Ostler P.J. et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021;154:214–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.047

Вклад авторов

Р.С. Низамова: разработка дизайна исследования;

Р.Д. Андреева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.О. Воздвиженский: получение данных для анализа.

Authors' contributions

R.S. Nizamova: development of the study design;

R.D. Andreeva: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, article writing;

M.O. Vozdvizhensky: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.С. Низамова / R.S. Nizamova: <https://orcid.org/0000-0003-4452-8547>

Р.Д. Андреева / R.D. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0001-5385-7049>

М.О. Воздвиженский / M.O. Vozdvizhensky: <https://orcid.org/0000-0001-5851-0968>

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: 13.07.2024. **Принята к публикации:** 02.11.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 13.07.2024. **Accepted for publication:** 02.11.2024. **Published online:** 00.00.0000.

VEGF gene polymorphisms and as a potential roles of bladder cancer recurrence factor

G.P. Siregar^{1,2}, I. Parwati³, F. Safriadi⁴, T. Tjahjodjati⁵

¹Doctoral Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Bandung, Indonesia;

²Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara; Medan, Indonesia;

³Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Bandung, Indonesia;

⁴Department of Urology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Bandung, Indonesia;

⁵Department of Urology, Faculty of Medicine, Padjadjaran University, Hasan Sadikin Hospital; Bandung, Indonesia

Contacts: Ginanda Putra Siregar ginandaputra@gmail.com

The study explores how certain variations in the *VEGF* (vascular endothelial growth factor) gene may influence the recurrence of bladder cancer, shedding light on its development and prognosis. Bladder cancer, mainly urothelial carcinoma, is complex and unpredictable, posing challenges for treatment. Understanding genetic factors, like *VEGF* gene variations, can help tailor treatment plans for better outcomes. The study highlights various pathways involved in bladder cancer progression, including the role of *VEGF* beyond just blood vessel growth. While some research suggests a connection between *VEGF* gene variations and bladder cancer risk, results vary. Identifying these variations could lead to personalized treatments and targeted therapies. However, more research is needed to understand how these genetic factors specifically affect cancer recurrence. Collaborative efforts and advanced studies are essential for improving bladder cancer management and patient outcomes.

Keyword: *VEGF* gene polymorphisms, bladder cancer, recurrence

For citation: Siregar G.P., Parwati I., Safriadi F., Tjahjodjati T. *VEGF* gene polymorphisms and as a potential roles of bladder cancer recurrence factor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):120–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-120-126>

Полиморфизм гена *VEGF* и его потенциальная роль фактора риска рецидива рака мочевого пузыря

G.P. Siregar^{1,2}, I. Parwati³, F. Safriadi⁴, T. Tjahjodjati⁵

¹Doctoral Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Bandung, Indonesia;

²Division of Urology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara; Medan, Indonesia;

³Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Bandung, Indonesia;

⁴Department of Urology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran; Bandung, Indonesia;

⁵Department of Urology, Faculty of Medicine, Padjadjaran University, Hasan Sadikin Hospital; Bandung, Indonesia

Контакты: Ginanda Putra Siregar ginandaputra@gmail.com

В статье рассматривается, как определенные вариации в гене *VEGF* (vascular endothelial growth factor, эндотелиальный фактор роста сосудов) могут влиять на рецидив рака мочевого пузыря, его развитие и прогноз. Рак мочевого пузыря, главным образом уротелиальная карцинома, является сложным и плохо поддающимся прогнозированию заболеванием, что усложняет его лечение. Понимание генетических факторов, включая вариации в гене *VEGF*, может помочь в выборе лечения для достижения лучших результатов. В статье описаны различные молекулярные пути, участвующие в прогрессировании рака мочевого пузыря, включая роль *VEGF* в росте сосудов и других процессах. Некоторые исследования предполагают взаимосвязь между вариациями в гене *VEGF* и риском рака мочевого пузыря, но результаты неоднозначны. Обнаружение таких вариаций может привести к разработке персонализированных подходов к лечению и таргетной терапии. Однако требуются дополнительные исследования для понимания того, как эти генетические факторы влияют на рецидив рака. Необходимы совместные усилия ученых и более глубокие исследования для улучшения тактики лечения и исходов у пациентов.

Ключевые слова: полиморфизм гена *VEGF*, рак мочевого пузыря, рецидив

Для цитирования: Siregar G.P., Parwati I., Safriadi F., Tjahjodjati T. Полиморфизм гена *VEGF* и его потенциальная роль фактора риска рецидива рака мочевого пузыря. Онкоурология 2024;20(4):120–6. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-120-126>

Introduction

Bladder cancer is the predominant malignancy affecting the urinary system, with urothelial carcinoma being its primary histological form, accounting for about 90 %. Urothelial carcinoma is characterized by the infiltration of urothelial-derived malignant cells into the basement membrane, lamina propria, or deeper layers. The term transitional cell carcinoma has been replaced by urothelial carcinoma by the World Health Organization [1]. Although various risk factors have been identified, such as exposure to certain chemicals and smoking habits, the biological complexity of this cancer is not fully understood [2, 3]. Therefore, recent research has focused on identifying additional prognostic factors that can help predict the risk level and prognosis of patients with bladder cancer.

One interesting area of research in this context is the examination of the role of genetic polymorphism in the development and recurrence of bladder cancer. In this regard, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) emerges as a promising research subject. VEGF is known as a crucial blood vessel growth factor and has been shown to

play a role in angiogenesis, cell proliferation, and cancer metastasis [4].

Genetic polymorphism in the *VEGF* gene has been the focus of research due to its potential to influence gene expression and biological activity. Previous studies have provided evidence supporting the correlation between *VEGF* gene polymorphism and cancer risk, but little information is available regarding its association with bladder cancer recurrence [5].

Therefore, in this study, we aim to evaluate the prognostic value of *VEGF* gene polymorphism in bladder cancer recurrence. By analyzing the relationship between genetic variations in VEGF and the tendency for bladder cancer recurrence, we hope to provide valuable new insights into the understanding and management of bladder cancer more effectively.

Through this research, we hope to make a significant contribution to the development of more accurate and individualized prognostic strategies, as well as pave the way for the development of more targeted therapies in the fight against bladder cancer.

Table 1. Pathogenesis Mechanisms of Bladder Cancer [6–9]

Таблица 1. Механизмы патогенеза рака мочевого пузыря [6–9]

Pathway Путь патогенеза	Initiating factors Иницирующие факторы	Outcome Результат
Invasive pathway Инвазивный путь	Mutations in <i>FGFR3</i> , <i>HRAS</i> Мутации в <i>FGFR3</i> , <i>HRAS</i>	Growth of hyperplastic urothelium towards bladder's lumen, cancer formation, poor prognosis, high mortality rates Рост гиперпластического уротелия в просвет мочевого пузыря, развитие рака, плохой прогноз, высокие показатели смертности
Noninvasive papillary pathway Неинвазивный папиллярный путь	Slow-cycling urothelium Медленно обновляющийся уротелий	Positive prognosis, frequent recurrence Хороший прогноз, частый рецидив
Stromal activation Стромальная активация	Bladder cancer cells Клетки мочевого пузыря	Recruitment and activation of stromal cells, fibroblasts, and inflammatory cells Рекрутирование и активация стромальных клеток, фибробластов и воспалительных клеток
Mesenchymal stem cell contribution Вклад мезенхимальных стволовых клеток	Bladder cancer cells Клетки мочевого пузыря	Differentiation into various cell types, contribution to tumor growth and metastasis, angiogenesis support Дифференцировка в различные типы клеток, вклад в рост и метастазирование, стимулирование процесса ангиогенеза
Epithelial plasticity Эпителиальная пластичность	Families of EMT transcription factors Семейства факторов транскрипции эпителиально-мезенхимального перехода	Transformation of healthy urothelial tissue into malignant tumors; invasive, apoptosis-resistant, therapy-resistant cancer cells Трансформация нормальной уротелиальной ткани в злокачественные опухоли; инвазивные, устойчивые к апоптозу, устойчивые к терапии опухолевые клетки

Discussion

Bladder cancer pathogenesis

Bladder cancer develops through two main pathways: the invasive pathway and the noninvasive papillary pathway. The slow-cycling urothelium of the bladder, which normally renews itself every 6 to 12 months, is where these pathways begin. Mutations in genes like *FGFR3* and *HRAS* can trigger the growth of hyperplastic urothelium towards the bladder's lumen, leading to cancer formation. Non-muscle invasive cancers often have a positive prognosis but tend to recur frequently. Invasive urothelial cancers can originate from severe dysplasia or carcinoma in situ, often involving the inactivation of tumor-inhibiting pathways like *TP53*, *RB1*, or *PTEN*. These cancers have a poorer prognosis, especially muscle-invasive ones, with high mortality rates even with treatment.

Bladder cancer cells influence their surroundings by recruiting and activating various cell types, such as stromal cells, fibroblasts, and inflammatory cells. They alter the environment to resemble wound-healing periods, promoting factors like VEGF and EGF. Mesenchymal stem cells in the bladder contribute to tumor growth and metastasis by differentiating into various cell types and aiding in angiogenesis. Epithelial plasticity, the ability of cells to switch between different states, plays a crucial role in transforming healthy urothelial tissue into malignant tumors. Families of EMT transcription factors initiate this plasticity, causing changes in cell behavior that make the cancer cells invasive, resistant to apoptosis, and therapy-resistant. Understanding when and how EMT starts in the metastatic process remains a challenge, but future research should explore pathways and mechanisms to find patterns and regulatory processes [6–9] (Table 1).

A brief explanation of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGF is a crucial controller of new blood vessel growth and a significant promoter of vascular permeability. In recent years, it has become evident that VEGF serves additional functions beyond the vascular system. Its discovery as a neurotrophic and neuroprotective factor in both the central and peripheral nervous systems has broadened our understanding of its role. VEGF acts as a multifunctional factor with diverse functions in the brain. This section provides an overview of the current understanding of VEGF's expression, regulation, and functions in the adult nervous system [10].

VEGF, also known as VEGF-A, is the founding member of a family of proteins structurally related to platelet-derived growth factors (PDGF). This family includes placenta growth factor (PlGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, and VEGF-E. These proteins bind selectively to at least five distinct receptors, including three receptor tyrosine kinases named VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3, as well as neuropilin-1 and neuropilin-2 [11].

PlGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, and VEGF-E exhibit specific binding affinities to different receptors and play roles in angiogenesis and vascular development.

Various physiological and pathological processes involve the upregulation of components of the VEGF/VEGFR system, including embryogenesis, wound healing, tumor growth, and ischemic diseases. Hypoxia, or low oxygen levels, is a key regulator of VEGF expression, particularly in conditions like tumor microenvironments, where hypoxic areas stimulate VEGF production.

Hypoxia-inducible transcription factors, such as HIF-1 and HIF-2, play crucial roles in mediating VEGF expression under hypoxic conditions. These factors activate the transcription of *VEGF* genes, leading to increased VEGF production. Additionally, post-transcriptional mechanisms and regulatory proteins control the stability and activity of HIF-1 α , the oxygen-sensitive subunit of HIF-1.

Increased VEGF expression during hypoxia occurs mainly in astrocytes and neurons in the CNS, as well as in injured brain or spinal cord tissue. The expression of VEGF receptors, particularly VEGFR-1 and VEGFR-2, is also activated in response to hypoxia, contributing to the regulation of angiogenesis and vascular remodeling [12–14].

Studies on the relationship between *VEGF* gene polymorphism and bladder cancer and its potential role as recurrence factor

Bladder cancer is a type of heterogeneous lesion that is difficult to predict. Various risk factors, especially genetic factors such as polymorphisms of various genes, continue to be studied. Although some individuals are exposed to bladder cancer risk factors, only a few subjects ultimately experience bladder cancer. This indicates the presence of genetic factors influencing a person's vulnerability to bladder carcinogenesis [15, 16]. Continuous research is needed to understand the genes involved in the pathogenesis of bladder cancer. Among the various molecular abnormalities involved, the *VEGF* gene as a bladder cancer risk factor has emerged as an important finding. M. Garcia-Closas et al. found that individuals with the *VEGF* gene polymorphism -7C>T genotype TT significantly increased the risk of bladder cancer by 5.11 times [17]. However, studies by P.K. Jaiswal et al in India and D. Fu et al. in China found no association between the *VEGF* gene polymorphism -7C>T and the risk of bladder cancer [18, 19]. In a study conducted by Y. Yang et al. on 480 bladder cancer patients and 420 individuals as controls in China, it was found that the *VEGF* gene polymorphism -15648A>C genotype AA significantly increased the risk of bladder cancer by 1.75 times [20]. Similarly, a study by M. Garcia-Closas et al. on 1,086 bladder cancer patients and 1,033 individuals as controls in Spain also found that individuals with the *VEGF* gene polymorphism -15648A>C genotype AA were associated with a 2.52-fold increased risk of bladder cancer [17]. These results were consistent with a study by D. Fu et al. in China,

which found that the *VEGF* gene polymorphism -15648A>C genotypes AC, AA, and AA+AC were associated with an increased risk of bladder cancer [18]. In a study by F. Longo et al. in Italy on 46 bladder cancer patients and 100 controls, it was found that the combination of genotypes TT and CT of the *VEGF* gene polymorphism +936C>T significantly increased the risk of bladder cancer by 2.16 times [21]. However, this result differed from studies by Y. Yang et al. [20] in China, M. Garcia-Closas et al. [17] in Spain, and S.B. Wafi et al. [15] in Tunisia, which found no significant association between the *VEGF* gene polymorphism +936C>T and the increased risk of bladder cancer. Several studies have also been conducted to examine the relationship between the *VEGF* gene polymorphism -2578C>A and the incidence of bladder cancer. Studies by D. Fu et al. in China and P.K. Jaiswal in India showed an association between the *VEGF* gene polymorphism -2578C>A genotypes CA, AA, and CA+AA and an increased risk of bladder cancer. However, S.B. Wafi et al. in Tunisia found a decreased risk of bladder cancer in individuals with the *VEGF* gene polymorphism -2578C>A genotypes CA and AA. Meanwhile, a study by L.A. Henriquez-Hernandez et al. showed no association between the *VEGF* gene polymorphism -2578C>A and the incidence of bladder cancer. Other *VEGF* gene polymorphisms such as -9228G>T genotype TT, -8339A>T genotype TT, -1001G>C genotype GC are associated with an increased risk of bladder cancer, but *VEGF* +1378C>T genotype CT is associated with a decreased risk of bladder cancer. There is no association between *VEGF* gene polymorphisms -1498C>T, -1154G>A, and -634G>C

with the incidence of bladder cancer. Previous studies indicate a potential relationship between *VEGF* gene polymorphisms and the risk of bladder cancer. The results of previous studies are controversial due to differences in ethnicity and geographic factors among studies [22].

The potential role of *VEGF* polymorphism genes as recurrence factors in bladder cancer is an area of ongoing research. Bladder cancer is known for its heterogeneity and unpredictable nature, making it challenging to manage effectively. Understanding the genetic factors involved in bladder cancer recurrence could provide valuable insights into personalized treatment approaches and better prognostic indicators.

Various studies have investigated the association between *VEGF* gene polymorphisms and bladder cancer recurrence. These studies have explored different polymorphic variants of the *VEGF* gene and their impact on the likelihood of bladder cancer recurrence. While some studies have suggested a significant association between certain *VEGF* polymorphisms and an increased risk of bladder cancer recurrence, others have yielded conflicting results.

For example, findings from studies by M. Garcia-Closas et al. and D. Fu et al. have indicated that specific *VEGF* polymorphisms, such as -15648A>C and -7C>T, may be associated with an elevated risk of bladder cancer recurrence. Conversely, studies by P.K. Jaiswal et al. and S.B. Wafi et al. have reported no significant association between these *VEGF* polymorphisms and bladder cancer recurrence.

Furthermore, investigations into other *VEGF* polymorphisms, including -2578C>A, -9228G>T,

Table 2. Summary of studies on *VEGF* polymorphisms and bladder cancer risk

Таблица 2. Краткий обзор исследований полиморфизма гена *VEGF* и риска рака мочевого пузыря

Study Исследование	Polymorphism gen Полиморфизм	Genotype Генотип	Relative risk Относительный риск	95 % confidence interval 95 % доверительный интервал	<i>p</i>
Y. Yang et al. [20] (China) Y. Yang и др. [20] (Китай)	-15648A>C	AA	1.75	1.05–2.92	0.03
M. Garcia-Closas et al. [17] (Spain) M. Garcia-Closas и др. [17] (Испания)	-15648A>C	AA	2.52	1.06–5.97	0.036
D. Fu et al. [18] (China) D. Fu и др. [18] (Китай)	-15648A>C	AC	1.49	1.25–1.87	<0.001
		AA	2.1	1.41–2.86	<0.001
		AA+AC	1.65	1.23–2.12	<0.001
M. Garcia-Closas et al. [17] (Spain) M. Garcia-Closas и др. [17] (Испания)	-7C>T	TT	5.11	2.33–11.20	0.000045
D. Fu et al. [18] (China) D. Fu и др. [18] (Китай)	+936C>T	TT/CT	2.16	0.97–4.85	0.034

-8339A>T, and -1001G>C, have also shown varying results regarding their potential role in bladder cancer recurrence. While some studies suggest an increased risk of recurrence associated with certain VEGF polymorphisms, others have not found any significant association (Table 2).

Overall, the role of *VEGF* polymorphism genes as recurrence factors in bladder cancer remains a complex and evolving area of research. Further studies are needed to elucidate the specific genetic mechanisms underlying bladder cancer recurrence and to determine the clinical implications of VEGF polymorphisms in predicting recurrence and guiding treatment decisions.

Practical implications and future research directions

The findings from the comprehensive review of studies exploring the relationship between *VEGF* gene polymorphisms and bladder cancer recurrence have significant practical implications for both clinical practice and future research directions in the field of oncology. Understanding the genetic factors associated with bladder cancer recurrence can aid in the development of personalized treatment strategies. Clinicians can use genetic testing for VEGF polymorphisms to identify patients at higher risk of recurrence and tailor their management plans accordingly. Identification of specific VEGF polymorphisms associated with bladder cancer recurrence could serve as potential biomarkers for prognostic assessment. Integrating these biomarkers into clinical practice can improve risk stratification and facilitate more informed decision-making regarding treatment options and follow-up protocols. Targeted therapies aimed at modulating VEGF activity could be explored as adjuvant or preventive measures to mitigate the risk of bladder cancer recurrence in high-risk individuals. Strategies such as VEGF inhibitors or gene therapy targeting VEGF polymorphisms may offer promising avenues for intervention. Further elucidation of the underlying molecular mechanisms linking *VEGF* gene polymorphisms to bladder cancer recurrence is warranted. In-depth studies exploring the functional consequences of specific polymorphic variants on VEGF expression, angiogenesis, and tumor progression are needed to provide mechanistic insights. Large-scale prospective cohort studies with long-term follow-up are essential to validate the observed associations between VEGF polymorphisms and bladder cancer recurrence. Population-based studies encompassing diverse ethnicities and geographic regions can help generalize findings and identify potential sources of heterogeneity. Integration of multi-omics approaches, including genomics, transcriptomics, and proteomics, can offer a comprehensive understanding of the complex interplay between genetic variations, VEGF signaling pathways, and bladder cancer recurrence. Systems biology approaches may uncover novel therapeutic targets and predictive biomarkers. Exploration of potential interactions between *VEGF* gene polymorphisms and environmental factors, such as smoking, occupational

exposures, and lifestyle habits, can provide valuable insights into gene-environment interactions influencing bladder cancer recurrence risk. Epidemiological studies incorporating gene-environment interaction analyses are needed to address this aspect comprehensively. Development of robust predictive models incorporating VEGF polymorphisms alongside clinical, pathological, and environmental variables can enhance the accuracy of recurrence risk prediction in bladder cancer patients. Machine learning algorithms and artificial intelligence techniques can facilitate the construction of predictive models and improve risk stratification. Translation of research findings into clinical practice requires interdisciplinary collaboration among clinicians, geneticists, molecular biologists, bioinformaticians, and epidemiologists. Collaborative efforts aimed at data sharing, standardization of methodologies, and implementation of evidence-based guidelines are crucial for advancing precision oncology in bladder cancer management. In conclusion, the investigation of *VEGF* gene polymorphisms as potential factors influencing bladder cancer recurrence holds significant promise for improving prognostication and guiding therapeutic decisions. Continued research endeavors aimed at unraveling the complexities of VEGF signaling pathways and their implications in bladder cancer recurrence are essential for advancing precision medicine and enhancing patient outcomes in the field of urological oncology.

Conclusion

The study on *VEGF* gene polymorphisms and their potential role in bladder cancer recurrence provides valuable insights into the complex nature of bladder cancer pathogenesis and prognosis. Bladder cancer, predominantly urothelial carcinoma, poses significant challenges due to its heterogeneity and unpredictable behavior. While various risk factors, including genetic polymorphisms, have been implicated in bladder cancer development, understanding their role in recurrence is crucial for improving patient outcomes. The investigation highlights the multifaceted pathogenesis of bladder cancer, involving intricate molecular pathways and cellular interactions. Mutations in genes like *FGFR3* and *HRAS* drive tumor initiation and progression, leading to invasive or noninvasive phenotypes with varying prognoses. Additionally, the influence of stromal activation, mesenchymal stem cell contribution, and epithelial plasticity underscores the dynamic nature of bladder cancer progression. VEGF emerges as a key player in bladder cancer biology, with its role extending beyond angiogenesis to include neurotrophic and neuroprotective functions. Genetic polymorphisms in the *VEGF* gene have been linked to bladder cancer risk, though findings are variable across studies, highlighting the need for further investigation. The potential association between *VEGF* gene polymorphisms and bladder cancer recurrence presents opportunities for personalized treatment strategies. Genetic testing for *VEGF* polymorphisms could facilitate risk stratification

and guide therapeutic decisions, leading to more tailored approaches to patient management. Furthermore, targeted therapies aimed at modulating VEGF activity hold promise for mitigating the risk of bladder cancer recurrence in high-risk individuals. However, the study also underscores the complexity of VEGF signaling pathways and the challenges in elucidating their role in bladder cancer recurrence. Further research is needed to clarify the specific genetic mechanisms underlying recurrence and to validate the clinical implications of VEGF polymorphisms. Large-scale prospective studies incorporating multi-omics approaches and considering gene-environment interactions are essential

for advancing our understanding of bladder cancer recurrence and translating research findings into clinical practice. In conclusion, the investigation of *VEGF* gene polymorphisms as potential factors influencing bladder cancer recurrence offers exciting prospects for improving prognostication and guiding therapeutic decisions. Continued research efforts are crucial for unraveling the complexities of VEGF signaling pathways and leveraging this knowledge to enhance patient outcomes in the field of urological oncology. Interdisciplinary collaboration and evidence-based guidelines will be instrumental in driving progress towards precision oncology in bladder cancer management.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaseb H., Aeddula N.R. Bladder Cancer. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536923/>
2. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
3. Fu D., Li P., Cheng W. et al. Impact of vascular endothelial growth factor gene-gene and gene-smoking interaction and haplotype combination on bladder cancer risk in Chinese population. *Oncotarget* 2017;8(14):22927–35. DOI: 10.18632/oncotarget.15287
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factors as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 2004;9:2–10. DOI: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2
5. Siregar G.P. Vascular endothelial growth factor polymorphism in bladder cancer: a review. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences (OAMJMS)* 2020;8(F):31–6.
6. Van der Horst G., Bos L., van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma. *Mol Cancer Res* 2012;10(8):995–1009. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0274
7. Bakkar A.A., Wallerand H., Radvanyi F. et al. *FGFR3* and *TP53* gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 2003;63(23):8108–12.
8. Chan K.S., Espinosa I., Chao M. et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *PNAS* 2009;106(33):14016–21. DOI: 10.1073/pnas.0906549106
9. Thompson D.B., Siref L.E., Feloney M.P. et al. Immunological basis in the pathogenesis and treatment of bladder cancer. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(2):265–79. DOI: 10.1586/1744666X.2015.983082
10. Marti H.H. Vascular Endothelial Growth Factor. In: *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000–2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6149/>
11. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(5):561–9. DOI: 10.1055/s-2000-13213
12. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001;114:853–65. DOI: 10.1242/jcs.114.5.853
13. Marti H.H., Risau W. Angiogenesis in ischemic disease. *Thromb Haemost* 1999;82 Suppl 1:44–52.
14. Wenger R.H. Mammalian oxygen sensing, signalling and gene regulation. *J Exp Biol* 2000;203:1253–63.
15. Wafi S.B., Kallel A., Fradj M.K. et al. Haplotype-based association of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with urothelial bladder cancer risk in Tunisian population. *J Clin Lab Anal* 2018;32(9):e22610. DOI: 10.1002/jcla.22610
16. Cohen S.M., Shirai T., Steineck G. Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;205:10515. DOI: 10.1080/00365590050509869
17. Garcia-Closas M., Malats N., Real F.X. et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies associations between VEGF polymorphisms and bladder cancer risk. *Plos Genetics* 2007;3(2):287–93. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030029
18. Fu D., Li P., Cheng W. et al. Impact of vascular endothelial growth factor gene-gene and gene-smoking interaction and haplotype combination on bladder cancer risk in Chinese population. *Oncotarget* 2017;8(14):22927–35. DOI: 10.18632/oncotarget.15287
19. Jaiswal P.K., Tripathi N., Shukla A., Mittal R.D. Association of single nucleotide polymorphisms in vascular endothelial growth factor gene with bladder cancer risk. *Med Oncol* 2013;30(2):509–16. DOI: 10.1007/s12032-013-0509-8
20. Yang Y., Zhang X., Song D., Wei J. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and bladder cancer risk. *Mol Clin Oncol* 2014;2(4):501–5. DOI: 10.3892/mco.2014.296
21. Longo F., Biondi M.L., Inneo V. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) genotypes, haplotypes and risk of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):227.
22. Henriquez-Hernandez L.A., Navarro P., Luzardo O.P. et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase and, MDR1 and VEGF genes as risk factors of bladder cancer: A case-control study. *Urol Oncol* 2012;30(5):660–5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.08.02

Authors' contribution

G.P. Siregar: concept, data curation, formal analysis, investigation, project administration, software, writing original draft, funding, resources, supervision, writing review editing, methodology;

I. Parwati: concept, data curation, formal analysis, investigation, project administration, software, writing original draft, methodology, writing review editing;

F. Safriadi: funding, resources, supervision, writing review editing;

T. Tjahjodjati: validation, resources, supervision, writing review editing.

Вклад авторов

G.P. Siregar: концепция, курация данных, формальный анализ, получение данных, администрирование проекта, программное обеспечение, написание статьи, финансирование, ресурсы, надзор, редактирование, методология;

I. Parwati: концепция, курация данных, формальный анализ, получение данных, администрирование проекта, программное обеспечение, написание статьи, методология, редактирование;

F. Safriadi: финансирование, ресурсы, надзор, редактирование, валидация;

T. Tjahjodjati: валидация, ресурсы, контроль, редактирование.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The study was financed through self funding.

Финансирование. Исследование финансировалось за счет собственных средств.

Availability of data and material

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Доступность данных и материалов

Данные, использованные и/или проанализированные в ходе настоящего исследования, доступны у соответствующего автора по обоснованному запросу.

Вопросы классификации и учета осложнений оперативного лечения недержания мочи у мужчин

А.А. Томилов^{1,2}, Е.И. Велиев^{1,2}, Г.Р. Касян^{1,3}, Е.Н. Голубцова^{1,2}, Б.Л. Григорян³, З.А. Багателия^{1,2}

¹Московский урологический центр ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

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

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

Контакты: Андрей Александрович Томилов toandrei33@yandex.ru

Недержание мочи стрессового типа является одним из наиболее негативно влияющих на качество жизни пациентов осложнением оперативного лечения злокачественных и доброкачественных заболеваний предстательной железы. В целях оперативного устранения инконтиненции чаще всего устанавливают искусственный мочевого сфинктер или слинг, что также может привести к осложнениям. Учет и классификация осложнений хирургии по устранению недержания мочи важны для систематизации, оценки и сравнения различных исследований и методов, а существующая общехирургическая классификация осложнений Clavien–Dindo не учитывает особенности ведения подобных пациентов и роли инфекции. Разработанная классификация основана на принципе градации осложнений в зависимости от лечения, применяемого для его устранения (требуется инвазивное вмешательство или нет), и учитывает особенности течения осложнений, сопровождающихся инфекцией.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, стрессовое недержание мочи, оперативное лечение недержания мочи, классификация недержания мочи, инфекция мочевыводящих путей, слинг, искусственный сфинктер

Для цитирования: Томилов А.А., Велиев Е.И., Касян Г.Р. и др. Вопросы классификации и учета осложнений оперативного лечения недержания мочи у мужчин. Онкоурология 2024;20(4):127–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-127-131>

Problems of classification and reporting of complications of surgical treatment of urinary incontinence in men

A.A. Tomilov^{1,2}, E.I. Veliev^{1,2}, G.R. Kasyan^{1,3}, E.N. Golubtsova^{1,2}, B.L. Grigoryan³, Z.A. Bagateliya^{1,2}

¹Moscow Urological Center, S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

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

Contacts: Andrey Aleksandrovich Tomilov toandrei33@yandex.ru

Stress urinary incontinence extremely negatively affects the quality of life of patients who underwent surgical treatment of malignant and benign tumors of the prostate. Surgical treatment of incontinence usually involves implantation of an artificial urinary sphincter or sling which can also cause complications. Reporting and classification of surgical complications after urinary incontinence treatment are important for systemization, evaluation, and comparison of different studies and techniques, and the current surgical Clavien–Dindo classification of complications does not take into account specifics of management of these patients and the role of infection. The developed classification is based on the principle of grading of complications depending on treatment used for its elimination (if it requires invasive intervention or not) and considers specifics of complications accompanied by infection.

Keywords: radical prostatectomy, stress urinary incontinence, surgical treatment of urinary incontinence, classification of urinary incontinence, urinary tract infection, sling, artificial sphincter

For citation: Tomilov A.A., Veliev E.I., Kasyan G.R. et al. Problems of classification and reporting of complications of surgical treatment of urinary incontinence in men. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):127–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-127-131>

Введение

Недержание мочи у мужчин является значительной медицинской, социальной и экономической проблемой. Пациенты избегают социальной активности, теряют уверенность в себе, а также испытывают проблемы с самоуважением, независимостью, страдают от чувства стыда и уныния. Социальная изолированность вызывает стресс и депрессию, ухудшает эмоциональное здоровье [1–3]. Кроме этого, недержание мочи может приводить к таким соматическим заболеваниям, как дерматит, бактериальная и грибковая инфекции, пролежни, сексуальные расстройства. Стоит отметить, что уход за подобными пациентами требует значительных финансовых затрат [1, 2]. Недержание мочи стрессового типа наиболее часто развивается после вмешательств на предстательной железе и, в свою очередь, может быть устранено оперативным путем [4].

Виды вмешательств

Современный арсенал операций по устранению недержания мочи преимущественно представлен установкой различных вариантов искусственных мочевого сфинктеров (ИМС) или слингов [4–6]. Чаще всего в целях хирургического устранения стрессового недержания мочи у мужчин устанавливают ИМС [5, 7–9].

Принцип действия большинства ИМС схож, наиболее изучена установка ИМС AMS 800, который состоит из манжеты, располагаемой вокруг бульбозного отдела уретры или шейки мочевого пузыря, помпы, помещаемой в мошонку, резервуара и соединяющих все компоненты коннекторных трубок [7]. Опыт установки включает несколько десятилетий, а ежегодное число имплантаций исчисляется тысячами [10, 11]. Современные клинические рекомендации предлагают рассматривать установку ИМС преимущественно пациентам с недержанием мочи средней и тяжелой степени [5, 12]. При длительном наблюдении подтверждена эффективность имплантации ИМС [8, 9, 13], но установка конструкции сопряжена с развитием осложнений, в ряде случаев требующих ревизии и удаления всего устройства или его компонентов [4, 10, 13]. Слинговые операции рекомендованы пациентам с недержанием мочи легкой и средней степени, при этом различают регулируемые и нерегулируемые слинги [4, 5, 12].

Осложнения операций по устранению недержания мочи

Установка ИМС сопряжена с такими возможными осложнениями, как гематома, болевой симптом, за-

держка мочи, миграция помпы, дефицит жидкости, мочевиная инфекция, механическая поломка, атрофия уретры, эрозия уретры, перипротезная инфекция и др. [14]. В отношении осложнений, не требующих ревизии, особо стоит отметить мочевиновую инфекцию, которая развивается в 7,5 % случаев имплантаций и является независимым фактором риска последующего удаления ИМС [15]. Среди осложнений, требующих ревизии, но не связанных с инфекцией, наиболее часто возникает дефицит жидкости вследствие дефекта одного из компонентов (7,6–21 % всех ревизий и 83 % ревизий при неисправности устройства), что проявляется рецидивом недержания мочи [14, 16, 17]. Тактика ведения в подобных случаях заключается в ревизии устройства и одноэтапной замене неисправного компонента или всего ИМС [12, 14].

Как эрозия уретры, так и перипротезная инфекция являются наиболее частыми осложнениями, требующими ревизии. При этом указанные осложнения имеют неблагоприятный прогноз в отношении работы ИМС и предполагают наибольший объем лечебных мероприятий для их устранения [13, 18, 19] (рис. 1). Частота развития эрозии уретры достигает 8,5–15,0 % случаев имплантаций, а перипротезная инфекция встречается в 2,4–10,4 % случаев [9, 13, 20, 21]. Стоит отметить, что иногда эрозия уретры не сопряжена с развитием ярко выраженной клинической картины перипротезной инфекции. Тем не менее значение инфекции в этом случае подтверждается тем, что задержка в удалении

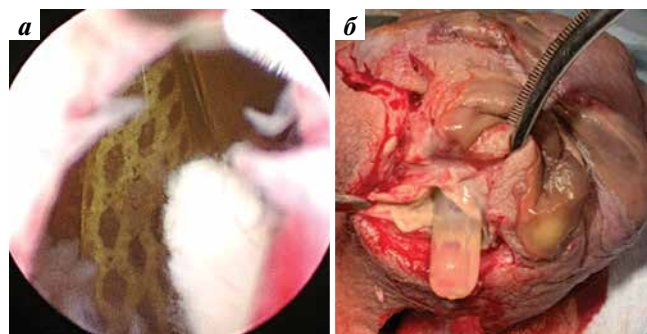


Рис. 1. Эрозия уретры, сопровождающаяся перипротезной инфекцией: а – уретроскопия: манжета искусственного мочевого сфинктера визуализируется в просвете уретры; б – интраоперационная картина: перипротезная инфекция с развитием флегмоны мошонки
Fig. 1. Urethral erosion accompanied by periprosthetic infection: а – urethroscopy: artificial urinary sphincter cuff is visualized in urethral lumen; б – intraoperative view: periprosthetic infection with development of scrotal abscess



Рис. 2. Пролезень элементов конструкции регулируемого слинга Argus
Fig. 2. Erosion of the elements of Argus adjustable sling

манжеты или ИМС в конечном счете приводит к перипротезной инфекции [20, 21].

В отличие от ревизий у пациентов без признаков инфекции, тактика ведения пациентов с эрозией уретры и перипротезной инфекцией предполагает многоэтапный подход: удаление части или всего ИМС, санацию инфекции, повторную установку необходимых компонентов. Кроме этого, в случае эрозии уретры требуется восстановление мочеиспускательного канала [4, 12]. Таким образом, в зависимости от лечебных мероприятий осложнения операций по устранению недержания мочи у мужчин могут быть разделены на требующие инвазивного вмешательства (ревизии) и не требующие такового. Кроме этого, наличие инфекции значительно усугубляет прогноз как в первом, так и во втором случае.

Вторым по частоте применения вмешательством по устранению недержания мочи у мужчин является установка слинга. Подобные операции также не лишены осложнений, частота и выраженность которых различается в зависимости от типа слинга. Наибольшее число исследований посвящено результатам установки трансобтураторного нерегулируемого слинга AdVance. В большинстве опубликованных работ показана невысокая частота осложнений, существенная часть которых была проходящей [22–24]. Наиболее частыми осложнениями являлись острая задержка мочеиспускания (10–46 %) и боль в промежности (0,4–50 %). При этом удаление слинга требовалось в 0,6–0,9 % случаев [22, 25, 26]. Регулируемый слинг Argus отличается возможностью ревизии и коррекции степени сдавления уретры в послеоперационном периоде, которые проводят примерно трети пациентов с использованием спинальной или общей анестезии [27, 28]. Среди осложнений установки этого типа слинга отмечают эрозию и инфекционные осложнения у 11–16 % пациентов [27, 29] (рис. 2).

Таким образом, несмотря на в целом меньшее число осложнений при установке слингов, частота и характер таких осложнений, а также необходимость в ревизии в значительной мере зависят от типа слинга, при этом наиболее тяжелые осложнения сопровождаются инфекцией.

Классификация осложнений оперативного лечения недержания мочи у мужчин

Ограничения существующей классификации хирургических осложнений, а также опыт наблюдения

Таблица 1. Классификация осложнений оперативного лечения недержания мочи у мужчин и примеры ее применения

Table 1. Classification of complications of urinary incontinence surgical treatment in men and examples of its application

Ревизия требуется/не требуется Revision is required/not required	Осложнение Complication	Лечение Treatment
1. Ревизия не требуется 1. Revision is not required		
1a. Неинфекционные 1a. Non-infectious	Острая задержка мочеиспускания Acute urinary retention	Установка катетера, цистостомия Catheter installation, cystostomy
1b. Инфекционные 1b. Infectious	Мочевая инфекция, раневая инфекция Urinary infection, wound infection	Антибактериальная терапия Antibacterial therapy
2. Ревизия требуется 2. Revision is required		
2a. Неинфекционные 2a. Non-infectious	Дефицит жидкости, механическая поломка Liquid deficiency, mechanical failure	Одноэтапное вмешательство Single-step intervention
2b. Инфекционные 2b. Infectious	Эрозия уретры, перипротезная инфекция Urethral erosion, periprosthetic infection	Многоэтапное вмешательство Multistep intervention

и лечения пациентов с ИМС и слингами побудили нас к созданию новой классификации осложнений у таких пациентов с учетом наличия или отсутствия признаков инфекции и необходимости ревизии. Как и в классификации Clavien–Dindo, в основу разработанной системы положен принцип градации осложнений в зависимости от лечения, применяемого для его устранения (требуется инвазивное вмешательство или нет). Классификация, а также примеры ее применения у пациентов после оперативного лечения недержания мочи представлены в табл. 1.

Обсуждение и обоснование необходимости классификации

В подавляющем числе исследований, изучающих безопасность оперативных вмешательств по поводу недержания мочи у мужчин, либо указывается наименование осложнения, либо используется общехирургическая классификация осложнений Clavien–Dindo [30]. Описанные аспекты и особенности подобных оперативных вмешательств свидетельствуют о несовершенстве классификации Clavien–Dindo у этой группы пациентов. Например, к осложнению IIIa (необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства без общей анестезии) могут быть отнесены острая задержка мо-

чеиспускания, требующая цистостомии, замена помпы при механической поломке и удаление всего ИМС при перипротезной инфекции. Примером может служить также применение классификации Clavien–Dindo в отношении слинговых операций, когда осложнению IIIa может соответствовать и коррекция натяжения слинга, и его удаление при протрузии. Кроме этого, в имеющейся классификации не учитывается наличие или отсутствие инфекции как ведущего фактора прогноза и объема последующего лечебного воздействия. Все это затрудняет учет, стандартизацию и сравнение результатов лечения пациентов, подвергнутых оперативному лечению недержания мочи.

Заключение

Предложенная классификация осложнений оперативного лечения недержания мочи у мужчин учитывает особенности течения осложнений, сопровождающихся инфекцией, у данной группы пациентов. Таким образом, предлагаемая классификация проста, легко воспроизводима, не требует дополнительных обследований и учитывает особенности течения операции и послеоперационного периода. Кроме этого, разработанная классификация позволит стандартизировать учет осложнений, что, в свою очередь, поможет упростить анализ и сравнение результатов различных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Charalambous S., Trantafylidis A. Impact of urinary incontinence on quality of life. *Pelvipеринеology* 2009;28:51–3.
2. Avery J.C., Stocks N.P., Duggan P. et al. Identifying the quality of life effects of urinary incontinence with depression in an Australian population. *BMC Urol* 2013;13:11. DOI: 10.1186/1471-2490-13-11
3. Das A.K., Kucherov V., Glick L., Chung P. Male urinary incontinence after prostate disease treatment. *Can J Urol* 2020;27(S3):36–43.
4. Велиев Е.И., Томилов А.А. Современные возможности диагностики и лечения недержания мочи у мужчин. М.: Видаль Рус, 2020. 78 с.
Veliev E.I., Tomilov A.A. Modern capabilities of diagnosis and treatment of urinary incontinence in men. Moscow: Vidal' Rus, 2020. 78 p. (In Russ.).
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress. Milan, March 2023.
6. Prebay Z.J., Foss H.E., Wang K.R., Chung P.H. A narrative review on surgical treatment options for male stress urinary incontinence. *Transl Androl Urol* 2023;12(5):874–86. DOI: 10.21037/tau-22-629
7. Viers B.R., Linder B.J., Rivera M.E. et al. Long-term quality of life and functional outcomes among primary and secondary artificial urinary sphincter implantations in men with stress urinary incontinence. *J Urol* 2016;196(3):838–43. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.076
8. Incontinence. 7th edn. Eds.: P. Abrams, L. Cardoso, A. Wagg, A. Wein. International Continence Society, Bristol, UK, 2023.
9. Велиев Е.И., Томилов А.А., Голубцова Е.Н. Долгосрочные результаты эффективности и безопасности имплантации искусственного мочевого сфинктера AMS 800TM. *Вестник урологии* 2021;9(1):14–21. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-14-21
10. Veliev E.I., Tomilov A.A., Golubtsova E.N. Long-term efficacy and safety of artificial urinary sphincter AMS 800TM implantations. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(1):14–21. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-14-21
11. Plata M., Zuluaga L., Santander J. et al. Performance of the artificial urinary sphincter implantation in men with urinary incontinence: Results from a contemporary long-term real-world nationwide analysis. *Neurourol Urodyn* 2022;41(7):1573–81. DOI: 10.1002/nau.25002
12. Scott F.B., Bradley W.E., Timm G.W. Treatment of urinary incontinence by an implantable prosthetic urinary sphincter. *J Urol* 1974;112(1):75–80.
13. Sandhu J.S., Breyer B., Comiter C. et al. Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2019;202(2):369–78. DOI: 10.1097/JU.0000000000000314
14. Léon P., Chartier-Kastler E., Roupérêt M. et al. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in men with stress urinary incontinence. *BJU Int* 2015;115(6):951–7. DOI: 10.1111/bju.12848
15. Frazier R.L., Jones M.E., Hofer M.D. Artificial urinary sphincter complications: a narrative review. *J Clin Med* 2024;13(7):1913. DOI: 10.3390/jcm13071913
16. Cavalcanti A., Schul A. Editorial Comment: the impact of perioperative complications on favorable outcomes after artificial urinary sphincter implantation for post-prostatectomy incontinence. *Int Braz J Urol* 2020;46:640–1. DOI: 10.1590/s1677-5538.ibju.2019.0526.1
17. Webster G.D., Sherman N.D. Management of male incontinence following artificial urinary sphincter failure. *Curr Opin Urol* 2005;15(6):386–90. DOI: 10.1097/01.mou.0000186843.02388.9a

17. Bentellis I., El-Akri M., Cornu J.N. et al. Prevalence and risk factors of artificial urinary sphincter revision in nonneurological male patients. *J Urol* 2021;2065:1248–57. DOI: 10.1097/JU.0000000000001954
18. 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. *ICS 2021 Online*. Melbourne; 2021. Accessed on 06.11.2023. Available at: www.ics.org/2021/abstract/4
19. Linder B.J., Rivera M.E., Ziegelmann M.J., Elliott D.S. Long-term outcomes following artificial urinary sphincter placement: an analysis of 1082 cases at Mayo Clinic. *Urology* 2015;86(3):602–7. DOI: 10.1016/j.urology.2015.05.029
20. Van der A.F., Drake M.J., Kasyan G.R. et al.; Young Academic Urologists Functional Urology Group. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. *Eur Urol* 2013;63(4):681–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.034
21. Corrales-Acosta E., Corrales M., Arenas-Aquino A.E., Melgarejo-García G. Artificial urinary sphincter outcomes for post-radical prostatectomy urinary incontinence. A narrative review. *Rev Mex Urol* 2022;81(6):1–13. DOI: 10.48193/revistamexicanadeurologia.v81i6.826
22. Rehder P., Haab F., Cornu J.N. et al. Treatment of postprostatectomy male urinary incontinence with the transobturator retroluminal repositioning sling suspension: 3-year follow-up. *Eur Urol* 2012;62(1):140–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.038
23. Cornu J.N., Sebe P., Ciofu C. The AdVance transobturator male sling for postprostatectomy incontinence: clinical results of a prospective evaluation after a minimum follow-up of 6 months. *Eur Urol* 2009;56:923–7.
24. Rehder P., Mitterberger M.J., Pichler R. et al. The 1 year outcome of the transobturator retroluminal repositioning sling in the treatment of male stress urinary incontinence. *BJU Int* 2010;106(11):1668–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09400.x
25. Bauer R.M., Mayer M.E., May F. et al. Complications of the AdVance Transobturator male sling in the treatment of male stress urinary incontinence. *Urology* 2010;75(6):1494–8. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.012
26. Chung A.S.J., Suarez O.A., McCammon K.A. AdVance male sling. *Transl Androl Urol* 2017;6(4):674–81. DOI: 10.21037/tau.2017.07.29
27. Hübner W.A., Gallistl H., Rutkowski M., Huber E.R. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-to-severe male stress urinary incontinence. *BJU Int* 2011;107(5):777–82. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09619.x
28. Siracusano S., Visalli F., Favro M. et al. Argus-T sling in the treatment of male urinary incontinence: short-term evaluation in 182 patients. *Pelviperrineology* 2015;34:106–11.
29. Bochove-Overgaauw D.M., Schrier B.Ph. An adjustable sling for the treatment of all degrees of male stress urinary incontinence: retrospective evaluation of efficacy and complications after a minimal followup of 14 months. *J Urol* 2011;185(4):1363–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.075
30. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2

Вклад авторов

А.А. Томилов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.И. Велиев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Г.Р. Касян: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Е.Н. Голубцова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Б.Л. Григорян: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
З.А. Багателия: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.A. Tomilov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.I. Veliev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
G.R. Kasyan: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
E.N. Golubtsova: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.L. Grigoryan: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
Z.A. Bagateliya: developing the research design, analysis of the obtained data.

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>
Г.Р. Касян / G.R. Kasyan: <https://orcid.org/0000-0001-7919-2217>
Е.Н. Голубцова / E.N. Golubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-6651-2955>
Б.Л. Григорян / B.L. Grigoryan: <https://orcid.org/0000-0002-7698-0653>
З.А. Багателия / Z.A. Bagateliya: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>

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: 10.09.2024. **Принята к публикации:** 24.12.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 10.09.2024. **Accepted for publication:** 24.12.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях

В.М. Перепухов¹, Б.Я. Алексеев^{1,2}, К.М. Нюшко^{1,2}

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

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

Контакты: Кирилл Михайлович Нюшко kirandja@yandex.ru

Лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) является актуальной проблемой. На этой стадии течения заболевания возникают одни из наиболее выраженных симптомов, ухудшающих качество жизни, – боль, ассоциированная с костными метастазами, и возникновение патологических переломов. Как правило, при мКРРПЖ происходит смерть от прогрессирования рака предстательной железы. Одним из препаратов для лечения мКРРПЖ 2-й линии является дихлорид радия [²²³Ra] (Радий-223). Применение Радия-223 увеличивает общую выживаемость, приводит к уменьшению размеров, а в ряде случаев и к снижению количества метастатических очагов в костях, снижает интенсивность болевого синдрома, приводя к уменьшению потребности в анальгетиках, в том числе наркотических. Радий-223 имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится большинством пациентов. В обзоре приведены данные реальной клинической практики применения Радия-223 в разных странах, в том числе в России, терапии мКРРПЖ Радием-223 в комбинации с новыми антиандрогенами.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак предстательной железы, дихлорид радия-223, Радий-223, радиофармацевтический препарат, андрогенная депривационная терапия, медиана общей выживаемости, медиана выживаемости без прогрессирования, исследования реальной клинической практики

Для цитирования: Перепухов В.М., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях. Онкоурология 2024;20(4):132–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-132-138>

Modern approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases

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

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

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

Contacts: Kirill Mihaylovich Nyushko kirandja@yandex.ru

Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) is an important problem. At this disease stage, some of the most pronounced symptoms worsening the quality of life develop: bone metastases-associated pain and pathological fractures. As a rule, mCRPC causes death due to prostate cancer progression. One of the 2nd line pharmaceuticals to treat mCRPC is Radium-223 dichloride [²²³Ra]. The use of Radium-223 increases overall survival, decreases the size, and in some cases, the number of metastatic lesions in the bones, decreases the intensity of pain syndrome and consequently the need for analgesics including narcotics. Radium-223 has a favorable safety profile

and is tolerated well by the majority of patients. The review presents real clinical data on the use of Radium-223 in various countries including Russia and a network meta-analysis on the safety of mCRPC therapy using Radium-223 in combination with new antiandrogens.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, prostate cancer, Radium-223 dichloride, Radium-223, radiopharmaceutical, androgen deprivation therapy, median overall survival, median progression-free survival, real-world clinical practice studies

For citation: Perepukhov V.M., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M. Modern approaches to treatment of castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):132–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-132-138>

Введение

Согласно данным статистики, в России в 2023 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 4-е место в структуре смертности [1]. После проведенного радикального лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия) в течение 10 лет в 20–50 % случаев возникает биохимический рецидив, определяемый по повышению уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [2, 3]. Кроме этого, в 2023 г. в 3,7 % случаев был диагностирован метастатический РПЖ, который расценивается как гормоночувствительный. Вне зависимости от локализации рецидива, а также больным метастатическим гормоночувствительным РПЖ назначают андрогендепривационную терапию [4]. У больных РПЖ, получающих андрогендепривационную терапию, в 10–20 % случаев в течение 5 лет развивается кастрационная резистентность [5, 6]. Более 90 % больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) имеют метастазы в кости [7].

Рост заболеваемости и, следовательно, увеличение числа больных мКРРПЖ является актуальной проблемой, так как смерть от РПЖ, как правило, происходит именно на этой стадии заболевания. Повышение эффективности терапии, последовательное применение препаратов различного механизма действия при мКРРПЖ служат залогом увеличения продолжительности жизни пациентов при сохранении ее качества.

Дихлорид радия-223 (Радий-223)

Одним из препаратов, направленных на лечение костных метастазов, является дихлорид радия [²²³Ra] (Радий-223). Радий-223 – первый радиофармацевтический препарат для таргетного лечения костных метастазов, входит в российские и зарубежные клинические рекомендации, стандарты лечения мКРРПЖ, является препаратом выбора для терапии 2-й линии пациентов с мКРРПЖ с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов [4].

В 2013 г. были опубликованы результаты первого исследования III фазы ACLYMPA, в котором оцени-

валась эффективность Радия-223 в отношении выживаемости больных мКРРПЖ и скелетных событий [8]. В этом исследовании 43 % пациентов в каждой группе ранее не лечились доцетакселом и почти 60 % не получали терапию бисфосфонатами. Терапия Радием-223 продемонстрировала статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо (14,0 мес против 11,2 мес; отношение рисков 0,70), достоверно увеличивала время до симптоматических скелетных событий, при этом частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с группой плацебо [8, 9]. Перечисленные результаты послужили основанием для широкого применения Радия-223 в лечении больных с мКРРПЖ с метастазами в кости.

В последующем абиратерон и энзалутамид в качестве стандартных вариантов лечения больных мКРРПЖ исследовались в комбинации с Радием-223. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ERA-223 сравнили комбинированную терапию Радием-223 + абиратероном с абиратероном в монорежиме. Основной целью явилось определение времени до симптоматического скелетного события. Результаты показали более высокую частоту переломов в группе пациентов, получавших комбинацию Радия-223 и абиратерона [8]. Детальный анализ результатов ERA-223 показал, что общий рост числа повреждений костной системы происходил не за счет патологических переломов. Увеличение случаев переломов является следствием снижения плотности костной ткани под действием преднизолона. В. Tombal, рассматривая подгрупповые данные протоколов ERA-223, отметил, что более детализированные результаты показывают необходимость использования остеомодифицирующих агентов (ОМА) у пациентов с костными метастазами и не исключают возможность применения Радия-223 вместе с другими препаратами, в том числе с ингибиторами андрогенового сигнального пути [10].

Комбинация Радия-223 с энзалутамидом изучалась в исследовании PEACE III и продемонстрировала статистически значимые преимущества по следующим показателям: ОВ, выживаемость без прогрессирования,

Таблица 1. PEACE III: основные преимущества комбинации Радия-223 и энзалутамида перед энзалутамидом в монорежиме [11]
Table 1. PEACE III: main benefits of Radium-223 and enzalutamide combination versus enzalutamide monotherapy [11]

Показатель Parameter	Результат (Радий-223 + энзалутамид vs энзалутамид в монорежиме) Results (Radium-223 + enzalutamide vs enzalutamide monotherapy)
Общая выживаемость Overall survival	42,3 мес vs 35 мес (+7,3 мес); отношение рисков 0,69; $p = 0,003$ 42.3 months vs 35 months (+7.3 months); hazard ratio 0.69; $p = 0.003$
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival	19,4 мес vs 16,4 мес (+3 мес); отношение рисков 0,69; $p = 0,0009$ 19.4 months vs 16.4 months (+3 months); hazard ratio 0.69; $p = 0.0009$
Нежелательные явления Adverse events	Нежелательные явления III–V степеней тяжести, связанные с терапией (гипертензия, утомляемость, анемия и нейтропения), не отличались более чем на 4 % в исследуемых группах Therapy-associated grade III–V adverse events (hypertension, fatigue, anemia and neutropenia) in the studied groups did not differ by more than 4 %

время до применения последующей системной терапии, а также благоприятный профиль безопасности [11, 12].

Результаты исследования эффективности Радия-223 представлены в табл. 1.

В настоящее время проводится ряд исследований, оценивающих другие комбинации с Радием-223, в частности рандомизированное исследование III фазы DORA, в котором оценивается комбинация доцетаксела с Радием-223 в сравнении с доцетакселом в монорежиме для лечения больных мКРРПЖ с костными метастазами. Первичной конечной точкой является ОВ [13].

Механизм действия Радия-223

Радиофармацевтический препарат ^{223}Ra -дихлорид (Радий-223) является костным кальциевым миметиком, он избирательно связывается с участками повышенного ремоделирования и перестройки костной ткани в костных метастазах и излучает высокоэнергетические альфа-частицы, которые вызывают разрывы цепочек ДНК, что приводит к мощному и высоколо-

кализированному цитотоксическому эффекту в отношении костных метастазов у больных РПЖ [9, 14]. Глубина, на которую проникают альфа-частицы, небольшая (<100 мкм), что сводит к минимуму негативное влияние на окружающие здоровые ткани. Это особенно важно для костного мозга и его кроветворной функции [15].

Для того чтобы терапия Радием-223 была успешной, существует «терапевтическое окно» – оптимальный отрезок времени для назначения Радия-223, и ряд условий: раннее назначение (2-я линия терапии мКРРПЖ согласно клиническим рекомендациям), отсутствие подтвержденных висцеральных метастазов, удовлетворительный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) (0–1), наличие 6 и более костных метастатических очагов, правильная и своевременная диагностика, применение ОМА и отмена препаратов Са и витамина D_3 (табл. 2).

Контроль терапии осуществляется с помощью определения уровня сывороточного ПСА, лучевых методов диагностики и оценки уровня маркеров резорбции

Таблица 2. Рекомендованное «терапевтическое окно» для терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) Радием-223

Table 2. Recommended therapeutic window for Radium-223 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)

1-я линия терапии мКРРПЖ с метастазами в кости 1 st line therapy for mCRPC with bone metastases	Ремиссия Remission	2-я линия терапии 2 nd line therapy	Ремиссия Remission	3-я линия терапии мКРРПЖ с метастазами в кости 3 rd line therapy for mCRPC with bone metastases
Абиратерон, или энзалутамид, или доцетаксел Abiraterone or enzalutamide or docetaxel	12–18 мес 12–18 months	Радий-223 (6 курсов, 1 инъекция в 28 дней) Radium-223 (6 courses, 1 injection every 28 days)	4–6 мес 4–6 months	Абиратерон, или энзалутамид, или доцетаксел Abiraterone or enzalutamide or docetaxel

Радиологический контроль / <i>Radiological control</i>	1-я инъекция / <i>1st injection</i>	2–5-я инъекции каждые 28 дней / <i>2–5 injections every 28 days</i>	6-я инъекция / <i>6th injection</i>	Радиологический контроль не ранее чем через 3 мес / <i>Radiological control not sooner than 3 months later</i>
		При росте уровней простатического специфического антигена, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, болевой симптоматики необходим дополнительный радиологический контроль / <i>In cases of increasing prostate-specific antigen, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, pain symptoms – additional radiological control</i>		

Рис. 1. Рекомендации по контролю терапии Радием-223
Fig. 1. Guidelines on the control of Radium-223 therapy

костной ткани, при этом изолированное повышение уровня ПСА – не повод для отмены Радия-223, а повод для назначения дополнительных методов контроля эффективности терапии и комплексной оценки состояния пациента [4]. Контроль эффективности лечения возможен с помощью оценки уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), показатель которой может свидетельствовать об эффективности терапии Радием-223. Важно применять тот же метод контроля терапии, которым проводилась диагностика до первой инъекции Радия-223. Сроки проведения контроля терапии и основные показатели представлены на рис. 1.

Исследования из реальной клинической практики

Поскольку основной целью терапии Радием-223 является продление жизни пациентов, лечение может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии.

Радий-223 изучался в многочисленных исследованиях реальной клинической практики как в России, так и зарубежом. Ниже приводим данные последних исследований реальной клинической практики по оценке эффективности применения Радия-223 для лечения больных мКРРПЖ, проведенное в Финляндии. Всего в 5 центрах в исследовании участвовали 160 больных мКРРПЖ. Медиана ОВ составила 13,8 мес, медиана выживаемости без прогрессирования – 4,9 мес. Концентрация ЩФ в пределах нормы до и во время лечения Радием-223 или снижение повышенного уровня ЩФ до нормального диапазона во время лечения были ассоциированы

с лучшими показателями ОВ по сравнению с повышенными уровнями ЩФ до и во время лечения ($p < 0,0001$). Высокий уровень ПСА (≥ 100 нг/мл) до лечения Радием-223 был ассоциирован с меньшей ОВ по сравнению с уровнем ПСА < 20 нг/мл ($p = 0,0001$). Большинство пациентов (57 %) сообщили о снижении интенсивности боли. Облегчение боли указывало на лучшие показатели ОВ ($p = 0,002$). Лечение Радием-223 хорошо переносилось. Возникшие НЯ были в основном низкой степени тяжести. Только у 12,5 % пациентов наблюдались НЯ III–IV степеней тяжести, чаще всего анемия, нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения [16].

Другое многоцентровое исследование из реальной клинической практики было проведено в Японии с участием 73 пациентов из 10 учреждений. Авторы исследования оценивали ОВ, максимальное снижение показателей ЩФ, лактатдегидрогеназы, ПСА, частоту возникновения НЯ и время до патологического перелома после лечения Радием-223. Исследовательской конечной точкой была взаимосвязь между клиническими параметрами и ОВ. Медиана ОВ составила 20,9 мес. Уровни ЩФ значительно снизились по сравнению с предварительным лечением ($p = 0,03$). Анемия наблюдалась у 3 (4,1 %) пациентов. Непатологические переломы были у 4 (5,5 %) мужчин. Патологический перелом наблюдался у 9 (12,3 %) пациентов: у 7 (23,3 %) из 30 пациентов, не получающих ОМА, и у 2 (4,7 %) из 43, получающих ОМА ($p = 0,03$). Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 20,9 мес. Медиана ОВ у пациентов, которые получали ≥ 3 циклов терапии Радием-223, составила 27,2 мес ($p < 0,001$), у пациентов с уровнем гемоглобина ≥ 120 г/л – 27,2 мес ($p < 0,001$), при

отсутствии боли в костях – 36,3 мес ($p = 0,004$). Медиана ОВ у пациентов, получивших ≤ 2 цикла, составила 6,7 мес ($p < 0,001$), с уровнем гемоглобина < 120 г/л – 8,0 мес ($p < 0,001$), с наличием боли в костях – 16,1 мес [17].

На конференции ASCO 2024 были представлены результаты канадского исследования из реальной клинической практики. Из 92 мужчин, получавших Радий-223 по поводу мКРППЖ, 30 (33 %) получили 6 циклов терапии. Снижение интенсивности болевого синдрома отмечалось у 39 % пациентов. У пациентов с повышением уровня ЩФ на исходном уровне ($n = 46$) в 57 % случаев наблюдалось по крайней мере снижение общего уровня ЩФ на 30 %. Снижение концентрации ПСА отмечалось у 29 % пациентов, а у 11 % наблюдалось 30 % снижение уровня ПСА. Медиана ОВ составила 9,4 мес. В течение медианы периода наблюдения 8,1 мес среди пациентов, не получавших ОМА, у 26 % отмечалось развитие патологических переломов в отличие от 3 % пациентов, получавших ОМА. Использование ОМА было ассоциировано со значительной задержкой во времени до патологического перелома (медиана не достигнута по сравнению с 15,9 мес; отношение рисков 0,20; 95 % ДИ 0,05–0,76; $p < 0,05$) после корректировки на количество метастазов в костях и использования кортикостероидов. Авторы подтвердили, что в реальной клинической практике использование ОМА при проведении терапии Радием-223 ассоциировано со значительным снижением риска патологических переломов у больных мКРППЖ [18].

В России было проведено несколько исследований клинического применения Радия-223. В 2022 г. З.А. Юрмазов и соавт. сообщили о результатах лечения больных мКРППЖ с костными метастазами. Полный курс терапии (5–6 инъекций Радия-223) получили 47 (70,1 %) из 67 пациентов, 4 введения – 3 (4,5 %) пациента, 17 (25,4 %) пациентов прервали терапию досрочно после 1–3 курсов Радия-223. У 11 (65 %) из 17 пациентов, досрочно прервавших терапию после 1–3 инъекций, были признаки опухолевой прогрессии (увеличение количества костных или появление висцеральных метастазов), 5 (29 %) пациентов имели гематологические противопоказания, 1 (6 %) отказался от продолжения проведения терапии. В группе больных, получивших 1–4 введения Радия-223, в 2 (10 %) случаях получен частичный метаболический ответ, в 7 (35 %) наблюдалась стабилизация, в 11 (55 %) – признаки прогрессирования заболевания. На середину февраля 2022 г. умерли 9 (45 %) пациентов 1-й группы. В группе больных, получивших 5–6 введений, в 1 (2 %) случае зафиксирован полный метаболический ответ, сохраняющийся на протяжении 9 мес. Частичный метаболический ответ получен в 7 (15 %) случаях, стабилизация отмечена в 31 (66 %). В 8 (17 %) случаях зафиксировано прогрессирование, в результате которого умерли 4 (8,5 %) пациента 2-й группы. Медиана

ОВ на момент оценки результатов не достигнута в обеих группах. Интенсивность боли снизилась у 22 (74 %) из 30 (45 %) пациентов, болевой синдром купирован полностью у 4 (13 %) больных, у 4 (13 %) пациентов интенсивность боли не изменилась. У всех 12 (18 %) пациентов, получавших опиоиды, интенсивность болевого синдрома снизилась с последующим снижением потребности в опиоидах, а у 3 (25 %) опиоиды были отменены. НЯ наблюдались у 19 (28 %) пациентов, из них у 3 (4,5 %) – анемия III степени, у 2 (3 %) – тромбоцитопения III степени. В 3 (4,5 %) случаях выявлен остеомиелит нижней челюсти, авторы предположили его связь с предшествующей терапией бисфосфонатами. Авторы сделали вывод, что Радий-223 продемонстрировал эффективность для пациентов с мКРППЖ при хорошей переносимости терапии и положительном влиянии на интенсивность болевого синдрома и качество жизни [19].

В 2024 г. О.И. Кит и соавт. опубликовали результаты применения 6 курсов Радия-223 у 15 больных мКРППЖ на базе НМИЦ онкологии (г. Ростов-на-Дону). В 6 случаях за время лечения определялся рост уровня ПСА, показатели ЩФ находились в пределах нормы, что может говорить об отсутствии костной деструкции. До лечения болевой синдром отмечался у 12 (80 %) пациентов, у 8 из них наблюдалось его снижение уже на этапе терапии. Через 3 мес из 15 пациентов у 8 наблюдалась стабилизация процесса, у 4 – снижение уровня метаболической активности и уменьшение количества метастатических очагов, у 3 – прогрессирование заболевания с появлением новых метастатических очагов в костях скелета. У 1 пациента развилась кишечная токсичность II степени, которая появилась после 3-го введения и была медикаментозно купирована [20]. Авторы заключают, что эффективность метода, низкие уровни токсичности и возможность улучшить качество жизни за счет снижения выраженности болевого синдрома позволяют говорить о перспективности лечебной методики с применением Радия-223 у пациентов с мКРППЖ [21].

Реальная клиническая практика показывает, что все больше пациентов начинают терапию именно с антиандрогенов нового поколения для возможности отсрочки проведения химиотерапии. Препаратом выбора у пациентов с мКРППЖ и предшествующей терапией абиратероном или энзалутамидом в анамнезе может быть именно Радий-223, обеспечивающий смену механизма действия в целях устранения перекрестной резистентности гормональных препаратов. В этом случае химиотерапия сохраняется в качестве резерва лечения, при этом ее переносимость не ухудшается после применения Радия-223. Отложив терапию Радием-223, можно упустить то самое «терапевтическое окно» до развития висцеральных метастазов. Кроме этого, при более раннем назначении Радия-223

достигается максимальный эффект лечения при проведении полного курса лечения из 6 инъекций [22].

Качество жизни

В работе M.J. van der Doelen и соавт. оценивалось качество жизни больных мКРППЖ, получающих лечение Радием-223. Целью этого многоцентрового проспективного когортного исследования была оценка качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality of life, HR-QoL), а также психологического стресса и усталости. Первичной конечной точкой было специфичное для рака и связанное с метастазами в костях HR-QoL, измеренное с помощью опросников EORTC QLQ-C30 и BM-22. Вторичными конечными точками были психологический дистресс и усталость, оцененные с помощью опросников HADS и CIS-Fatigue. Результаты анализировались во всей когорте и в подгруппах (1–3, против 4–5, против 6 инъекций Радия-223). Был проведен анализ траектории для изучения моделей HR-QoL с течением времени.

Всего в анализ были включены 122 пациента. У пациентов, которые завершили терапию, наблюдалась стабилизация показателей HR-QoL, а уровень психологического дистресса и усталости оставался стабильным, тогда как клинически значимое и статистически значимое ухудшение показателей HR-QoL, психологического дистресса и усталости с течением времени наблюдалось у пациентов, которые прекратили терапию Радием-223 досрочно. Таким образом, у пациентов, досрочно прекративших терапию Радием-223, наблюдались худшие показатели HR-QoL, психологического дистресса и усталости по сравнению с пациентами, завершившими терапию [23].

В марте 2024 г. в России был зарегистрирован Радий-223 отечественного производства (производитель

ООО «Простор Фарма») – «Радия хлорид, ^{223}Ra ЛП-№(004981)-(РГ-RU). Радий-223 производства ООО «Простор Фарма» имеет аналогичный оригинальному препарату качественный и количественный состав действующих веществ, идентичную лекарственную форму, а биоэквивалентность подтверждена результатами исследований по биодоступности. Российский Радий-223 уже начал широко применяться в онкологических учреждениях страны, демонстрируя удовлетворительные профили эффективности и безопасности, сравнимые с показателями оригинального препарата Радия-223 [23, 24].

Заключение

- Терапия пациентов с мКРППЖ Радием-223 приводит к увеличению показателей ОВ, уменьшению количества метастатических очагов в костях скелета, снижению интенсивности болевого синдрома, при этом хорошо переносится большинством пациентов.
- Продолжительность жизни у пациентов, получивших полный курс терапии (6 инъекций), выше, чем у пациентов, завершивших лечение Радием-223 досрочно.
- Применение ОМА снижает вероятность развития патологических переломов во время лечения Радием-223.
- Для достижения преимуществ терапии Радием-223 важны правильный подбор пациентов и своевременный контроль терапии.
- Радий-223 является препаратом выбора терапии 2-й линии пациентов с мКРППЖ, входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, стандарты терапии Минздрава России, российские и зарубежные клинические рекомендации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(5):5–13. (In Russ.).
2. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005;294(4):433–9. DOI: 10.1001/jama.294.4.433
3. Kupelian P.A., Buchsbaum J.C., Elshaikh M. et al. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. Cancer 2002;95(11):2302–7. DOI: 10.1002/cncr.10977
4. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Минздрав России, 2021. Prostate cancer. Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.).
5. Gallaher J., Cook L.M., Gupta S. et al. Improving treatment strategies for patients with metastatic castrate resistant prostate cancer through personalized computational modeling. Clin Exp Metastasis 2014;31:991–9. DOI: 10.1007/s10585-014-9674-1
6. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract 2011;65(11):1180–92. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x
7. Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000;31(5):578–83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698

8. Smith M., Parker C., Saad F. et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):408–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X
9. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
10. Алексеев Б.Я., Томбаль Б., Кельн А.А. Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей. *Онкоурология* 2021;17(4):112–4. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114
Alekseev B.Ya., Tombal' B., Kel'n A.A. Prostate cancer in disabled settings. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):112–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-112-114
11. Gillessen S. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; September 13–17, 2024; Barcelona, Spain. Abstract LBA1.
12. Maughan B.L., Kessel A., McFarland T.R. et al. Radium-223 plus enzalutamide versus enzalutamide in metastatic castration-refractory prostate cancer: final safety and efficacy results. *Oncologist* 2021;26(12):1006–e2129. DOI: 10.1002/onco.13949
13. Morris M.J., De Wit R., Vogelzang N.J. et al. A phase III trial of docetaxel versus docetaxel and radium-223 (Ra-223) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): DORA. *J Clin Oncol* 2021;39:TP5091.
14. Bruland Ø.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6250s–7s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841
15. Kerr C. ^{223}Ra targets skeletal metastases and spares normal tissue. *Lancet Oncol* 2002;3(8):453. DOI: 10.1016/S1470-2045(02)00835-5
16. Hyvärkkä A., Kääriäinen O.S., Utriainen T. et al. Radium-223 dichloride treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer in Finland: A real-world evidence multicenter study. *Cancer Med* 2023;12(4):4064–76. DOI: 10.1002/cam4.5262
17. Matsumoto T. Effectiveness and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases in real-world practice: a multi-institutional study. *Int J Urol* 2023;30(2):139–46.
18. Zhang H. Survival and fracture risk with radium-223 therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC): a real-world analysis. *J Clin Oncol* 2024;42:50.
19. Юрмазов З.А., Усынин Е.А., Медведева А.А. и др. Клинический опыт применения радия-223 у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Онкоурология* 2022;18(1):70–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76.
Yurmazov Z.A., Usynin E.A., Medvedeva A.A. et al. Clinical experience of using the radium-223 in patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):70–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-70-76
20. Van der Doelen M.J., Oving I.M., Wyndaele D.N.J. et al. Health-related quality of life, psychological distress, and fatigue in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223 therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(1):142–50. DOI: 10.1038/s41391-022-00569-8
21. Кит О.И., Максимова Н.А., Гусарева М.А. и др. Применение внутривенной радионуклидной терапии радия хлоридом [^{223}Ra] у пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Южно-Российский онкологический журнал* 2024;5(4):6–13.
Kit O.I., Maksimova N.A., Gusareva M.A. et al. Intravenous radionuclide therapy with radium chloride [^{223}Ra] in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2024;5(4):6–13. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-4-1
22. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Эффективность и безопасность радия-223 в исследованиях реальной клинической практики. *Онкоурология* 2020;16(4):129–35. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135
Matveev V.B., Markova A.S. Efficacy and safety of radium-223 in routine clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):129–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-129-135
23. <https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/1527>
24. <https://prostorpharma.ru/preparaty/rflp-radiya-xmlorid-223ra/>

Вклад авторов

В.М. Перепухов, К.М. Ньюшко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи.

Authors' contributions

V.M. Perepukhov, K.M. Nyushko: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Перепухов / V.M. Perepukhov: <https://orcid.org/0000-0001-7280-2553>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
К.М. Ньюшко / K.M. Nushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.12.2024. Принята к публикации: 23.12.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 09.12.2024. Accepted for publication: 23.12.2024. Published online: 00.00.0000.

Олегу Борисовичу Карякину – 70 лет!

5 ноября 2024 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 41 год научной деятельности заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Карякина.

В 1977 г. Олег Борисович окончил Черновицкий государственный медицинский институт, в 1981–1983 гг. проходил обучение в клинической ординатуре НИИ медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР. С этого времени и по сегодняшний день Олег Борисович работает в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, где прошел путь от старшего лаборанта до заведующего отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний (с 1989 г.). Он неустанно внедряет передовые методы лечения, демонстрируя пример для всего медицинского сообщества.

Кандидатскую диссертацию О.Б. Карякин защитил в 1986 г., докторскую – в 1996 г. Тема докторской диссертации стала переломным моментом в борьбе с раком мочевого пузыря. Он разработал методику мультимодального органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, которая заняла достойное место в отечественной онкоурологии, позволив сохранить орган и повысить качество жизни пациентов. Этот прорыв свидетельствует о глубоких знаниях Олега Борисовича и умении интегрировать достижения различных областей – от онкологии и биологии опухолей до радиологии, фармакотерапии и лазерных технологий.



Научный подход, основанный на мультидисциплинарности, позволил создать настоящую научную школу онкоурологии. Под руководством О.Б. Карякина подготовлены 2 докторские и 9 кандидатских диссертаций, а более 300 научных трудов, включая 10 монографий, стали надежной основой для дальнейших исследований и клинических инноваций. Каждая из этих работ отражает стремление к совершенству, постоянный поиск новых решений и готовность идти на риск ради улучшения терапии пациентов.

Не менее значимым является и вклад в объединение специалистов, занимающихся онкоурологией. В 1994 г. Олег Борисович стал инициатором проведения первой Всероссийской конференции «Актуальные вопросы онкоурологии» в г. Обнинске – события, которое положило начало регулярному обмену опытом и диалогу между учеными и клиницистами.

Профессор О.Б. Карякин проводит большую научно-организационную работу. Вся его научная

деятельность посвящена развитию отечественной медицины и онкоурологии. Олег Борисович сыграл ключевую роль в создании Российского общества онкоурологов, которое на сегодняшний день объединяет более 2000 специалистов и вице-президентом которого он является, что подтверждает признание его лидерства и влияния на развитие отрасли.

Кроме того, он член правления Всероссийского общества урологов, Европейской ассоциации урологов, Европейской организации по лечению и исследованию рака, заместитель главного редактора журнала «Онкоурология». Ежегодно Олег Борисович участвует в работе конференций по онкоурологии, является модератором раздела «Рак мочевого пузыря», а также активно занимался разработкой радиоактивных источников I-125 для низкоэнергетической брахитерапии рака предстательной железы. Коллективу авторов в 2017 г. присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За разработку, производство и внедрение отечественных радиоисточников для контактной лучевой терапии в онкологии».

О.Б. Карякин имеет государственные награды: в 1999 г. указом Президента РФ награжден Орденом Дружбы, в 2012 г. – медалью академика Г.А. Зедгенидзе, а в 2014 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки РФ.

Олег Борисович, Ваш путь – яркий пример целеустремленности, профессионализма и инновационного мышления, который вдохновляет нас, Ваших коллег, на новые свершения в медицине.

Личные качества, которые Вы демонстрируете на протяжении всей карьеры, — отзывчивость, готовность делиться опытом и искренняя поддержка коллег — делают Вас не только

выдающимся врачом и ученым, но и наставником для многих поколений специалистов. Ваш творческий подход к решению клинических задач, способность стратегически мы-

слить и формировать сильную команду профессионалов вдохновляют нас двигаться вперед, совершенствуя методы лечения и повышая стандарты медицинской практики.

*От всей души желаем Вам крепкого здоровья,
дальнейших творческих успехов и новых научных побед!
Пусть каждый день приносит радость открытий, уверенность в завтрашнем дне
и новые возможности для развития отечественной медицины. Ваши достижения —
это гордость для нашей профессии, и мы искренне благодарны за знания и опыт,
которыми Вы делитесь с нами.*

Олегу Ивановичу Братчикову – 80 лет!

1 января 2025 г. исполнилось 80 лет Олегу Ивановичу Братчикову, д.м.н., профессору, заведующему кафедрой урологии Курского государственного медицинского университета Минздрава России.

Олег Иванович в 1968 г. окончил Хабаровский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». По распределению 2 года работал хирургом в г. Ванино Хабаровского края. В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Диагностическая тактика при так называемой эссенциальной почечной гематурии». Работал ассистентом, а затем доцентом кафедры урологии Хабаровского государственного медицинского института.

За эти годы Олег Иванович внедрил на Дальнем Востоке методы сосудистых исследований и ультразвуковую диагностику как у взрослых, так и у детей. Впервые на Дальнем Востоке он выполнил операцию Бриккера при опухоли мочевого пузыря и провел 8 операций по созданию ректального мочевого пузыря у детей от 3 мес до 8 лет с экстропией мочевого пузыря. Также он внедрил методику эндоскопической экстракции камней из тазовых отделов мочеточников. Организовал детское урологическое отделение на 75 коек в многопрофильной детской больнице и стал главным детским урологом Хабаровского края. Кроме того, он разработал и внедрил целый ряд пластических операций при пороках развития мочеполовой системы у детей.



В 1987 г. Олег Иванович становится заведующим курсом урологии Курского государственного медицинского института (КГМУ). В 1988 г. он впервые в Курске и зоне Черноземья выполняет такие операции, как экстирпация мочевого пузыря с кишечной пластикой и радикальная простатэктомия. В его практике были внедрены современные технологии, такие как эндоскопическая урология, малоинвазивная хирургия, а также дистанционная и контактная литотрипсия. Широко использовались уродинамические, ультразвуковые, бактериологические, цитологические и иммунологические исследования.

После защиты в 1995 г. докторской диссертации «Принципы оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы (показания, техника, осложнения и их профилактика)» Олег Иванович организовал и возглавил кафедру урологии КГМУ.

Профессор О.И. Братчиков – известный ученый как в России, так и за рубежом, специалист в области урологии. Академик РАЕН, член Европейской ассоциации урологов, член правления Российского общества урологов, член правления Российского общества онкоурологов, а также член редколлегии 5 журналов по профилю «урология» и «нефрология», включенных в перечень ВАК. Кроме того, он занимает должность председателя Курского отделения Российского общества урологов, является членом профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению «урология».

Основные научные направления работы О.И. Братчикова – оперативная урология, онкоурология, аденома предстательной железы, мочекаменная болезнь, воспалительные заболевания органов мочевой системы.

Имеет более 450 печатных научных работ, 12 патентов на изобретения, 16 рационализаторских предложений, которые внедрены в урологических отделениях лечебно-профилактических учреждений Центрального Черноземья и используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов и врачей-курсантов в вузах страны. Он – автор и соавтор 14 монографий.

Под его руководством подготовлено 15 докторов и кандидатов наук. Ученики профессора работают во многих регионах России, возглавляют отделения и преподают уроло-

гию в медицинских вузах. Часть учеников работают в Турции, Индии, Камеруне, Йемене. В настоящее время на кафедре обучаются 10 клинических ординаторов и 2 аспиранта, выполняется 3 кандидатские и 1 докторская диссертация.

Олег Иванович – постоянный участник всех конференций, съездов и конгрессов, проводимых в России, Беларуси, Германии, Нидерландах, Испании, Франции, Швеции, Австрии.

О.И. Братчиковым предложена новая клиническая классификация аденомы предстательной железы, выработаны принципы оперативного лечения пациентов с этой патологией, разработан целый ряд новых операций при лечении заболеваний мочевого пузыря, предстательной железы, уретры. Предложены зонд и катетер для электростимуляции мочеполювых органов. Усовершенствованы методики лечения больных мочекаменной болезнью, пиелонефритом беременных. Разработан комплекс про-

филактики инфекционно-воспалительных, тромбогеморрагических и обструктивных осложнений аденомэктомии предстательной железы. Часть из указанных разработок внедрена в клиниках России, ближнего зарубежья и используется в педагогическом процессе медицинскими вузами страны.

Опытный клиницист, грамотный и требовательный преподаватель профессор Олег Иванович Братчиков имеет высшую квалификационную категорию по урологии, владеет всеми видами оперативных вмешательств, как традиционных открытых, включая радикальные онкоурологические и реконструктивные, так и малоинвазивных, эндоскопических, за 54 года работы урологом выполнил более 8000 операций на органах мочеполовой системы. В рамках совместной работы с органами здравоохранения многие годы передает свой опыт студентам, ординаторам, аспирантам, курсантам и молодым урологам, являясь куратором урологических отделений, ру-

ководителем кафедры и урологической клиники.

За многолетний и плодотворный труд О.И. Братчиков награжден почетными грамотами Департамента здравоохранения г. Курска, Комитета здравоохранения Курской области, Курской областной Думы и губернатора Курской области, почетным знаком «Отличнику здравоохранения», серебряной медалью РАЕН «За вклад в развитие здравоохранения», золотой медалью и премией Фонда им. академика Н.А. Лопаткина «За вклад в развитие и поддержку отечественной урологии». В феврале 2008 г. Указом Президента России ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». Решением Президиума РАЕН присуждено почетное звание и знак «Рыцарь науки и искусств». Он избран почетным членом Российского общества урологов, почетным профессором КГМУ. Является лауреатом премии им. профессора С.П. Фёдорова «Дело жизни. Полвека в профессии».

*Российское общество онкоурологов и редакция журнала «Онкоурология»
искренне поздравляют Олега Ивановича с юбилеем
и желают ему крепкого здоровья, счастья, успехов
в профессиональной и личной жизни!*

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу roou@roou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.