

№ 2
ОНКОУРОЛОГИЯ
CANCER UROLOGY

2024

Том 20 / Vol. 20

**Эффективность иммунотерапии
и иммунотаргетной терапии у больных
метастатическим раком почки в реальной
клинической практике в России**

**Сравнение лучевой терапии и радикальной
простатэктомии у больных раком
предстательной железы высокого риска**

**Сравнение en-bloc резекции и стандартной
трансуретральной резекции у больных
немышечно-инвазивным раком
мочевого пузыря**

XIX КОНГРЕСС

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

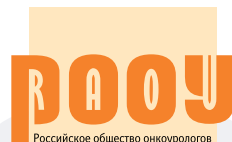
ОНКОУРОЛОГИЯ

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.



Российское общество онкологов

www.roou.ru

www.oncurology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

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

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

www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему
oncurology.abvpress.ru/oncugr/index
Редакторы: Н.В. Жукова,
В.А. Пржигоцкий
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. № 2. 1–160
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии «Лайдер Принт». 142104, Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.oncurology.abvpress.ru

2 **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 Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



www.oncurology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

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

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

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

FOUNDED IN 2005

2 VOL. 20
'24

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (ПН No. 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 2. 1–160
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed in the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk, st. Sverdlova, 26

4000 copies. Free distribution.

www.oncurology.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

COORDINATING EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN MEMBERS

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Благодарность рецензентам 14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

С.В. Кострицкий, В.И. Широкоград, Д.В. Семенов, А.С. Калпинский, П.В. Кононец
Эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки с костными метастазами 15

К.В. Меньшиков, Д.О. Липатов, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов, Ш.Н. Галимов, А.Ш. Резяпова
Комбинация ленаватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке: опыт Республики Башкортостан 26

Рак предстательной железы

И.А. Абоян, В.А. Редькин, М.Г. Назарук, А.С. Поляков, С.М. Пакус, С.И. Лемешко, А.В. Хасигов
Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы с помощью магнитно-резонансной томографии. Новый подход 35

С.Н. Новиков, Е.Е. Самарцева, Р.В. Новиков, А.К. Носов, С.А. Проценко, Н.Н. Бувечич, С.Б. Петров, Н.Д. Ильин, Ю.О. Мережко, Ф.Е. Антипов, С.В. Канаев
Сравнение эффективности лучевого и хирургического методов лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива 44

П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев
Спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии: отдаленные результаты проспективного исследования 55

Н.А. Авксентьев, К.М. Ньюшко, Ю.В. Макарова
Клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения 60

Е.А. Николаева, А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Т.М. Гелиашвили, А.В. Павлова, А.Ю. Горяинова, Р.А. Мурашко
Количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223 74

Б.Я. Алексеев, Ю.В. Анжиганова, А.В. Султанбаев, А.А. Быстров, А.С. Орлов, Г.В. Гопп, Е.И. Копыльцов, А.В. Лыков, В.А. Атдуев, Г.Н. Алексеева, Л.М. Родыгин, С.А. Варламов, А.В. Шестаков, М.Р. Матуров, М.Ф. Урманцев, Л.В. Ланкина, Э.Л. Парсаданова, В.Ю. Старцев, О.В. Ведрова, С.Ю. Андреев, А.А. Перевощиков, О.А. Маляян, А.С. Калпинский
Многоцентровое неинтервенционное исследование распространенности мутаций генов гомологичной рекомбинации и подходов к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России (ADAM) 87

Рак мочевого пузыря

С.В. Котов, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.Л. Хачатрян, Ш.М. Саргсян, Ю.П. Краев, Д.А. Самойлов
Сравнение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью со стандартной трансуретральной резекцией мочевого пузыря при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 101

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Л.О. Петров, А.А. Измайлов, А.В. Устименко, А.С. Калпинский, А.А. Измайлов, Б.Я. Алексеев, С.А. Иванов
Позднее прогрессирование рака почки через 32 года после комбинированного лечения: клиническое наблюдение. 110

К.А. Фирсов, Ф.И. Салимзянов, О.А. Халмурзаев, А.И. Колтунова, О.Т. Хван, В.Б. Матвеев
Солитарная фиброзная опухоль предстательной железы: клинический случай и обзор литературы 116

И.С. Усольцева, Э.Л. Парсаданова, Ю.К. Ким
Когда повторная биопсия кардинально меняет тактику лечения при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы с нейроэндокринной трансформацией: клинический случай и обзор литературы 122

M. Pannirselvam, M.A.M. Daud, M.F. Othman, A.F.N.M. Ghazi, S.S. Tan, G.C. Teh
Urachal adenocarcinoma: a rare bladder tumor management 129

Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, Д.В. Дробышевский, П.А. Карлов, Э.Э. Топузов
Саркоматоидная карцинома мочевого пузыря: клиническое наблюдение и обзор литературы. 134

ОБЗОРЫ

И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, Е.И. Смоленов, Е.О. Шукина, В.С. Чайков, А.В. Троянов, И.О. Дементьев, О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн
Брахитерапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря 140

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

А.Л. Чернышова, В.А. Мосеев, А.А. Черняков, В.А. Маркович, Ю.М. Трущук, О.С. Диль, А.Е. Чернышова, Я.И. Архипова
Злокачественные новообразования мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью 148

ЮБИЛЕИ 157

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 160

To the Reviewers: Letter of Appreciation. 14

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

S.V. Kostritskiy, V.I. Shirokorad, D.V. Semenov, A.S. Kalpinskiy, P.V. Kononets
Effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer and bone metastases 16

K.V. Menshikov, D.O. Lipatov, A.F. Nasretdinov, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, I.A. Menshikova, A.V. Sultanbaev, A.A. Izmaylov, Sh.N. Galimov, A.Sh. Rezyapova
Lenvatinib and pembrolizumab combination in metastatic renal cell carcinoma: experience of the Republic of Bashkortostan. 26

Prostate cancer

I.A. Aboyan, V.A. Redkin, M.G. Nazaruk, A.S. Polyakov, S.M. Pakus, S.I. Lemeshko, A.V. Khasigov
Artificial intelligence in diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. New approach 35

S.N. Novikov, E.E. Samartseva, R.V. Novikov, A.K. Nosov, S.A. Protsenko, N.N. Buevich, S.B. Petrov, N.D. Ilyin, Yu.O. Merezko, F.E. Antipov, S.V. Kanaev
Comparison of the effectiveness of radiation and surgical treatment methods in high and very high risk prostate cancer 44

P.V. Bulychkin, V.B. Matveev, S.I. Tkachev
Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: long-term results of a prospective study 55

N.A. Avxentyev, K.M. Nyushko, Yu.V. Makarova
Clinical and economic impact of modern pharmaceuticals on reducing mortality from hormone-sensitive prostate cancer with high-volume disease. 60

E.A. Nikolaeva, A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, T.M. Geliashvili, A.V. Pavlova, A.Yu. Goryainova, R.A. Murashko
Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy 74

B.Ya. Alekseev, Yu.V. Anzhiganova, A.V. Sultanbaev, A.A. Bystrov, A.S. Orlov, G.V. Gopp, E.I. Kopyltsov, A.V. Lykov, V.A. Atduev, G.N. Alekseeva, L.M. Rodygin, S.A. Varlamov, A.V. Shestakov, M.R. Maturov, M.F. Urmantsev, L.V. Lankina, E.L. Parsadanova, V.Yu. Startsev, O.V. Vedrova, S.Yu. Andreev, A.A. Perevoshchikov, O.A. Mailyan, A.S. Kalpinskiy
Multicenter non-interventional study of prevalence of homologous recombination gene mutations and approaches to treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia (ADAM) 87

Urinary bladder cancer

S.V. Kotov, R.I. Guspanov, S.A. Pulbere, A.L. Khachatryan, Sh.M. Sargsian, Yu.P. Kraev, D.A. Samoylov
Comparison of en-bloc resection of the bladder wall and tumor with standard transurethral bladder resection in treatment of non-muscle invasive bladder cancer. 101

CLINICAL NOTES

L.O. Petrov, A.A. Izmailov, A.V. Ustimenko, A.S. Kalpinskiy, A.A. Izmailov, B.Ya. Alekseev, S.A. Ivanov
Late progression of renal cell carcinoma after 32 years: clinical case 110

K.A. Firsov, F.I. Salimzyanov, O.A. Khalmurzaev, A.I. Koltunova, O.T. Khvan, V.B. Matveev
Solitary fibrous tumor of the prostate: clinical case and literature review 116

I.S. Usoltseva, E.L. Parsadanova, Yu.K. Kim
When repeated biopsy dramatically changes treatment tactics in metastatic castration-refractory prostate cancer with neuroendocrine transformation: clinical case and literature review 122

<i>M. Pannirselvam, M.A.M. Daud, M.F. Othman, A.F.N.M. Ghazi, S.S. Tan, G.C. Teh</i> Urachal adenocarcinoma: a rare bladder tumor management	129
<i>D.V. Semyonov, R.V. Orlova, D.V. Drobyshevsky, P.A. Karloy, E.E. Topuzov</i> Sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinical observation and literature review	134
REVIEWS	
<i>I.N. Zaborskiy, K.N. Safiullin, E.I. Smolenov, E.O. Shchukina, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, I.O. Dementiev, O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin</i> Brachytherapy for organ-preserving treatment of bladder cancer	140
TOPICAL PROBLEM	
<i>A.L. Chernyshova, V.A. Moseev, A.A. Chernyackov, V.A. Markovich, Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil', A.E. Chernyshova, Ya.I. Arkhipova</i> Malignant tumors of the urinary system associated with pregnancy	148
JUBILEE	157
INFORMATION FOR AUTHORS	160

Благодарность рецензентам

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

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

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), академику РАН профессору Н.Е. Кушлинскому, член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексееву, профессору В.А. Атдуеву, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору Б.Г. Гулиеву, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Ньюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. А.С. Артемьевой, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Бульчнину, 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 2-го выпуска журнала за 2024 г.

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

To the Reviewers: Letter of Appreciation

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

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

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor N.E. Kushlinskiy; the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor B.G. Guliev; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); A.K. Nosov, DMSc; A.S. Artem'eva, PhD; V.A. Biryukov, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; S.V. Vinokurova, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; L.V. Moskvina, PhD; A.M. Popov, PhD; K.A. Firsov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 2nd volume of the journal in 2024.

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

Эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки с костными метастазами

С.В. Кострицкий¹, В.И. Широкоград¹, Д.В. Семенов^{2,3}, А.С. Калпинский⁴, П.В. Кононец⁵

¹ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

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

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁴Московский 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;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Станислав Викторович Кострицкий Stas.medic@bk.ru

Цель исследования – оценить эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки (РП) с костными метастазами (КМ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 19 больных с КМ РП, которые в 1-й линии лечения получили ниволумаб с ипилимумабом в стандартных дозах и режиме введения, а также паллиативные ортопедические операции на базе Московской городской онкологической больницы № 62 с 2015 по 2023 г.

Результаты. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 17 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 6 мес (интерквартильный размах (ИКР) 4–10 мес). Однолетняя ВБП – 13 %. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,0 мес (ИКР 10,5–18,0 мес). Однолетняя ОВ – 65 %, 2-летняя – 42 %, 3-летняя – 29 %. Контроль над заболеванием достигнут у 13 (68,4 %) больных, из них у 1 (5,3 %) – полный ответ, у 12 (63,1 %) – стабилизация опухолевого процесса. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрировали у 15 (79,0 %) пациентов. Связанные с лечением НЯ III степени тяжести – у 2 (10,5 %). Отмены терапии из-за НЯ не проводили.

При анализе влияния группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) на ВБП выявлена недостоверная тенденция к большей медиане ВБП в группе промежуточного прогноза по сравнению с группой неблагоприятного прогноза ($p = 0,073$). Группа прогноза по шкале IMDC оказывала статистически значимое влияние на ОВ. Медиана ОВ в группе промежуточного прогноза оказалась выше на 9,5 мес, чем в группе неблагоприятного прогноза – 16,0 и 6,5 мес соответственно ($p = 0,002$). Статистически значимыми факторами прогноза, влияющими на ОВ пациентов с КМ РП, являлись сочетанное метастатическое поражение легких и лимфатических узлов. Медиана ОВ пациентов с сочетанным метастатическим поражением легких составила 9,0 мес, без метастазов в легких – 16,5 мес (\log -rank, $p = 0,004$). Медиана ОВ пациентов с поражением лимфатических узлов составила 12,0 мес, без метастазов в лимфатических узлах – 17,0 мес (\log -rank, $p = 0,02$).

Заключение. В широкой клинической практике проведение циторедуктивных операций по поводу симптомных костных метастатических очагов приносит клиническую пользу пациентам с КМ РП, обеспечивая контроль над заболеванием, увеличивая показатели ВБП и ОВ, значительно улучшая качество жизни больных.

Ключевые слова: рак почки, костный метастаз, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, ниволумаб, ипилимумаб

Для цитирования: Кострицкий С.В., Широкоград В.И., Семенов Д.В. и др. Эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении больных раком почки с костными метастазами. Онкоурология 2024;20(2):15–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-15-25>

Effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer and bone metastases

S.V. Kostritskiy¹, V.I. Shirokorad¹, D.V. Semenov^{2,3}, A.S. Kalpinskiy⁴, P.V. Kononets⁵

¹Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

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

³City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Stanislav Viktorovich Kostritskiy Stas.medic@bk.ru

Aim. To evaluate the effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer (RC) and bone metastases (BM).

Materials and methods. Retrospective analysis of 19 patients with RC BM who received nivolumab and ipilimumab at standard dose and frequency in the 1st line of treatment and palliative orthopedic surgeries at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 between 2015 and 2023.

Results. Median follow-up was 17 months. Median progression-free survival (PFS) was 6 months (interquartile range (IQR) 4–10 months). One-year PFS was 13 %. Median overall survival (OS) was 13.0 months (IQR 10.5–18.0 months). One-year OS was 65 %, 2-years OS was 42 %, 3-year OS was 29 %. Disease control was achieved in 13 (68.4 %) patients: in 1 (5.3 %) – complete response, in 12 (63.1 %) – stable disease. Adverse events (AEs) of any grade were registered in 15 (79.0 %) patients. Grade III treatment-associated AEs were observed in 2 (10.5 %) patients. There was no therapy discontinuation due to AEs.

Analysis of the effect of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognosis group on PFS showed insignificant trend towards higher median PFS in intermediate prognosis group compared to the unfavorable prognosis group ($p = 0.073$). IMDC prognosis group significantly affected OS. Median OS in the intermediate prognosis group was 9.5 months higher than in the unfavorable prognosis group: 16.0 and 6.5 months respectively ($p = 0.002$). Statistically significant prognosis factors affecting OS in patients with RC BM were concomitant lung and lymph node metastases. Median OS in patients with concomitant lung metastases was 9.0 months, without lung metastases – 16.5 months (\log -rank, $p = 0.004$). Median OS in patients with lymph node metastases was 12.0 months, without lymph node metastases – 17.0 months (\log -rank, $p = 0.02$).

Conclusion. In wide clinical practice, cytoreductive surgeries for symptomatic metastatic bone lesions clinically benefit patients with RC BM providing disease control, increased PFS and OS, improved quality of life.

Keywords: renal cancer, bone metastasis, progression-free survival, overall survival, nivolumab, ipilimumab

For citation: Kostritskiy S.V., Shirokorad V.I., Semenov D.V. et al. Effectiveness of modern immunotherapy in combination treatment of patients with renal cancer and bone metastases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):15–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-15-25>

Введение

Рак почки (РП) – гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки. По распространенности в России РП составляет 3 % случаев всех онкоурологических заболеваний и занимает 2-е место после рака предстательной железы, а по количеству летальных исходов – 1-е место [1].

В последние годы внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения в онкологии позволило снизить показатели заболеваемости, смертности, изменить прогноз для многих пациентов с метастатическим РП (мРП), при этом у 25–30 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживаются метастазы.

Стандартным методом лечения неметастатического РП является хирургический (резекция почки либо радикальная нефрэктомия). Регионарная лимфодиссекция у пациентов с неувеличенными лимфатическими узлами по данным дооперационной компьютерной томографии и интраоперационной ревизии не является обязательной [2].

При этом основной метод лечения мРП – лекарственная противоопухолевая терапия. Отмечены высокая резистентность мРП к химиотерапии, а также к гормональной терапии [3]. Эффективность терапии цитокинами (интерлейкином 2, интерфероном α) не превышает 18–20 % [4]. Дистанционная лучевая терапия практически неэффективна и используется в основном для купирования болевого синдрома при наличии КМ. Отобранным пациентам помимо лекар-

ственного лечения рекомендованы локальные методы воздействия на первичную опухоль и/или метастазы. Перед назначением лекарственной противоопухолевой терапии мРП необходимо оценить группу риска по IMDC (Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), а также учесть морфологический вариант мРП, наличие саркоматоидной дифференцировки опухоли, а также наличие симптомных метастазов. При выборе препаратов 2-й и последующих линий лечения необходимо учитывать вариант ранее проводимой лекарственной терапии. К современным средствам терапии мРП относятся таргетные препараты, блокирующие рецепторы факторов роста, связанные с ангиогенезом и входящие в состав сигнальных путей развития РП. К ним относятся ингибиторы тирозинкиназ, такие как акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб (одобрен в комбинации с эверолимусом), пазопаниб, сорафениб и сунитиниб, а также антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) – бевацизумаб [5].

С развитием молекулярных технологий появились более эффективные подходы и препараты. Это современная иммунотерапия, основанная на ингибировании иммунных контрольных точек (ИКТ). Контрольные точки – особые молекулы на клетках иммунной системы, которые используются, чтобы активировать или ингибировать иммунный ответ. На данный момент одними из самых изученных ингибирующих рецепторов являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – CD152) и рецептор PD-1 (programmed cell death 1), а также его лиганды PD-L1, PD-L2 (programmed death ligand 1, 2). Способность злокачественных клеток воздействовать на рецепторы ИКТ является одним из важнейших механизмов подавления противоопухолевого иммунитета. ИКТ ингибируют цитолитическую активность Т-лимфоцитов, что необходимо для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей. В свою очередь, опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности лиганды PD-L1/-L2 для уклонения от иммунного контроля. Таким образом, ингибирование ИКТ позволяет собственному иммунитету элиминировать опухолевые клетки [6]. К широко используемым ИКТ для лечения мРП относятся ниволумаб и пембролизумаб против PD-1, атезолизумаб и авелумаб против PD-L1 и ипилимумаб против CTLA-4.

Как комбинированная терапия, так и монотерапия, продемонстрировали потрясающий терапевтический эффект в отношении диссеминированного РП в 1-й и последующих линиях. Перспективной и эффективной при мРП считается комбинированная терапия с применением комбинации 2 иммунотерапевтических препаратов, ингибиторов PD-1 (ниволумаб) и CTLA-4 (ипилиму-маб), которая продемонстрировала увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) больных мРП, а также меньшую токсичность в сравнении с сунитинибом у больных

с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC. Почти половина пациентов, получавших комбинацию 2 иммунотерапевтических препаратов, были живы через 5 лет после начала лечения в исследовании CheckMate-214 [7].

Несомненно, ИКТ произвели революцию в лечении мРП, однако у значительной части пациентов, обладающих некоторыми признанными негативными прогностическими факторами, не наблюдается ответа на терапию ИКТ. При этом примерно у трети пациентов с мРП имеются КМ, которые являются предиктором неблагоприятного прогноза [8–10]. КМ РП преимущественно остеолитические и часто ассоциируются со скелетными событиями, такими как боль в костях, патологические переломы, компрессия спинного мозга, изменения кальциевого и фосфатного гомеостаза, а также с необходимостью в проведении дистанционной лучевой терапии или хирургического вмешательства, что значительно снижает качество жизни пациентов [10, 11]. Медиана ОВ после диагностики КМ РП составляет от 12 до 28 мес [8, 12].

Цель исследования – оценить эффективность современной иммунотерапии в комбинированном лечении пациентов с КМ РП.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 19 пациентов с морфологически подтвержденными КМ РП, получавших лечение на базе Московской городской онкологической больницы № 62 в период с 2015 по 2023 г. Из 19 пациентов метастатический мРП диагностирован у 4 (21,0 %) больных, синхронный мРП – у 15 (78,9 %) пациентов. Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Нефрэктомия выполнена 9 (47,4 %) из 19 пациентов: 4 (21,0 %) больным метастатическим мРП – радикальную нефрэктомия и 5 (26,3 %) больным синхронным мРП – циторедуктивную нефрэктомия. Соответственно, 10 (52,6 %) больным удаление первичной опухоли не выполняли. Всем 19 (100 %) больным проводили паллиативные операции по удалению костных метастатических очагов РП. Большинство пациентов (68,4 %) относились к группе промежуточного прогноза по шкале IMDC, неблагоприятный прогноз диагностировали у 31,6 %.

Все пациенты получали системную противоопухолевую лекарственную терапию по схеме: ниволумаб 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед + ипилимумаб 1 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед, 4 совместных введения и затем ниволумаб в монорежиме в дозе 3 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед до прогрессирования или непереносимой токсичности. Предоперационную комбинированную иммунотерапию (в неоадьювантном режиме) перед удалением костных метастатических очагов РП получили 5 (26,3 %) пациентов с КМ РП. В данной

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 19)

Table 1. Characteristics of the patients (n = 19)

Характеристика Characteristic	n	%
Пол: Gender:		
мужской male	15	79,0
женский female	4	21,0
Возраст, лет: Age, years:		
18–44	1	5,3
45–59	7	36,8
60–74	10	52,6
≥75	1	5,3
Статус по шкале ECOG: ECOG status:		
0	–	–
1	8	42,1
2	11	57,9
3	–	–
Тип метастазирования: Type of metastasis:		
синхронные метастазы synchronous metastases	15	79,0
метахронные метастазы metachronous metastases	4	21,0
Прогноз по шкале IMDC: IMDC prognosis:		
благоприятный favorable	–	–
промежуточный: intermediate:	13	68,4
с 1 фактором риска with 1 risk factor	5	26,3
с 2 факторами риска with 2 risk factors	8	42,1
неблагоприятный unfavorable	6	31,6

Характеристика Characteristic	n	%
Степень дифференцировки первичной опухоли (ISUP): Primary tumor differentiation grade (ISUP):		
1	2	10,6
2	4	21,0
3	10	52,6
4	3	15,8
Анемия Anemia	5	26,3
Гиперкальциемия Hypercalcemia	7	36,8
Тромбоцитоз Thrombocytosis	6	31,6
Повышение уровня нейтрофилов Elevated neutrophils	6	31,6
Повышение уровня щелочной фосфатазы Elevated alkaline phosphatase	5	26,3
Локализация метастазов: Metastasis location:		
кости bones	19	100
легкие lungs	9	47,3
лимфатические узлы lymph nodes	12	63,1
надпочечник adrenal gland	3	15,8
печень liver	1	5,3

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ISUP – Международное общество урологических патологов.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ISUP – International Society of Urological Pathology.

группе на момент начала лечения у пациентов верифицировали КМ, у них отсутствовали патологические переломы, но сохранялись угроза патологического перелома и ограничение подвижности в пораженном сегменте, болевой синдром был умеренной степени выраженности. После выполнения онкоортопедических операций по поводу КМ РП комбинацию ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии лекарственного лечения получили 14 (73,7 %) больных, у 12 (85,7 %) из них онкоортопедическое пособие потребовалось в связи с патологическим переломом и у 2 (14,7 %) – в связи

с угрозой патологического перелома и болевым синдромом. Начали комбинированную иммунотерапию через 2 нед после выполнения онкоортопедических операций, реабилитации пациентов и продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Изолированное поражение костей (без внекостного распространения) имело место у 4 (21,0 %) пациентов, при этом у 2 (10,5 %) больных насчитывали по 3 костных метастатических очага и у 2 (10,5 %) – по 4. У 15 (78,9 %) пациентов, помимо поражения костей, выявлены внекостные метастазы. Сочетанное поражение костей, легких

и лимфатических узлов диагностировали у 4 (21,0 %) больных. Поражение костей, легких, лимфатических узлов и висцеральных органов – у 4 (21,0 %). Поражение костей и лимфатических узлов – у 4 (21,0 %). Поражение лимфатических узлов распределялось следующим образом: метастазы в забрюшинных лимфатических узлах выявлены у 8 (42,1 %) больных, в лимфатических узлах средостения – у 4 (21,0 %).

Морфологическое исследование удаленных КМ провели в 100 % случаев. По результатам планового патоморфологического исследования у всех 19 пациентов верифицировали светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака в удаленных КМ, что соответствовало гистологическому варианту первичной опухоли почки у больных с проведенным хирургическим лечением первичного очага. У 5 (26,3 %) пациентов, получивших в предоперационном (неoadьювантном) режиме комбинацию ниволумаба с ипилимумабом, морфологический генез опухоли подтверждался также с помощью иммуногистохимического исследования с использованием маркеров PAX8, CAIX, виментина, PanCK. Патоморфологическую оценку эффективности лекарственного лечения костных метастатических очагов не проводили ввиду отсутствия общепринятых международных стандартов, позволяющих оценить ответ на лечение КМ РП.

Клинические симптомы КМ зависели от локализации метастатического процесса, распространенности опухолевого поражения. Частота встречаемости клинических симптомов отражена в табл. 2.

Таблица 2. Симптомы пациентов (n = 19)

Table 2. Patients' symptoms (n = 19)

Симптом Symptom	n	%
Патологические переломы Pathological fractures	12	63,1
Угроза патологического перелома Risk of pathological fracture	5	26,3
Укорочение конечности Limb shortening	2	10,6
Деформация конечности Limb deformation	2	10,6
Боли в костях Bone pain	17	89,5
Ограничение движений в суставах Limited motion in the joints	6	31,6
Нарушение функции тазовых органов Abnormal functioning of the pelvic organs	5	26,3
Снижение чувствительности Decreased sensitivity	8	42,1

Таблица 3. Операции, выполненные больным с костными метастазами рака почки

Table 3. Surgeries performed in patients with renal cancer bone metastases

Операция Surgery	n	%
Спондилэктомия Spondylectomy	2	8,3
Декомпрессионная ламинэктомия Decompression laminectomy	10	41,6
Резекция проксимального отдела бедренной кости с эндопротезированием Resection of the proximal femur with endoprosthesis	4	16,6
Резекция плечевой кости с эндопротезированием Resection of the humerus with endoprosthesis	4	16,6
Тотальное удаление бедренной кости с эндопротезированием Total resection of the femur with endoprosthesis	2	8,3
Резекция ребра Rib resection	1	4,2
Всего Total	24	100

Патологические переломы диагностированы в 12 (63,1 %) случаях, что являлось одним из основных показаний к хирургическому вмешательству по поводу КМ РП до проведения лекарственного противоопухолевого лечения. Угроза патологического перелома отмечена в 5 (26,3 %) случаях. Болевой синдром – у подавляющего большинства пациентов (у 17 (89,5 %)).

У всех 19 пациентов удалены костные метастатические очаги с паллиативной циторедуктивной целью в связи с симптомными КМ. В табл. 3 представлен спектр выполненных онкоортопедических операций больным РП с КМ, получившим иммунотерапию по схеме ниволумаб с ипилимумабом.

Девятнадцать пациентам выполнено 24 циторедуктивные операции в составе комбинированного лечения по поводу симптомных костных метастатических очагов. Большее количество операций связано с тем, что 4 (21,0 %) пациентам выполнили по 2 операции по поводу нескольких метастатических очагов в различных отделах скелета с целью максимально возможной циторедукции, а также устранения клинических симптомов, вызывающих ухудшение качества жизни.

Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft Statistica 12. ВБП рассчитывали от даты начала лечения КМ РП до даты первичного

прогрессирования. ОВ рассчитывали от даты начала лечения КМ РП до даты смерти или даты последнего контрольного приема для цензурированных пациентов. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

Выполнен анализ ВБП и ОВ больных с КМ РП. Кривые ВБП и ОВ больных с КМ РП, получавших комбинированное лечение, представлены на рис. 1.

Медиана ВБП составила 6 мес (интерквартильный размах (ИКР) 4–10 мес; min–max: 3–55 мес). Однолетняя ВБП – 13 %.

Медиана ОВ составила 13,0 мес (ИКР 10,5–18,0 мес; min–max: 5,0–55,0 мес). Однолетняя ОВ – 60 %, 2-летняя – 42 %; 3-летняя – 29 %.

Пациентов с КМ РП дополнительно стратифицировали на группы прогноза по шкале MDC: 1-я группа ($n = 13$; 68,4 %) – пациенты с промежуточным прогнозом; 2-я группа ($n = 6$; 31,6 %) – пациенты с неблагоприятным прогнозом. Проведен подгрупповой анализ ВБП и ОВ в стратифицированных группах больных. Кривые ВБП и ОВ пациентов в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC представлены на рис. 2.

Медиана ВБП в группе промежуточного прогноза составила 9 мес (ИКР 5–12 мес; min–max: 4–55 мес);

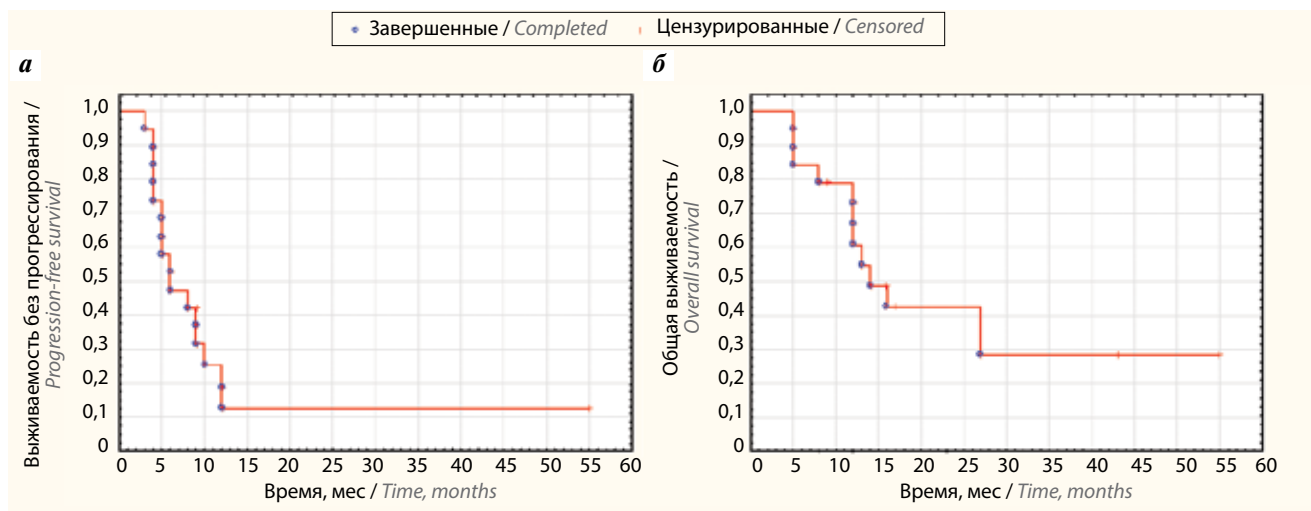


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) больных с костными метастазами рака почки
Fig. 1. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in patients with renal cancer bone metastases

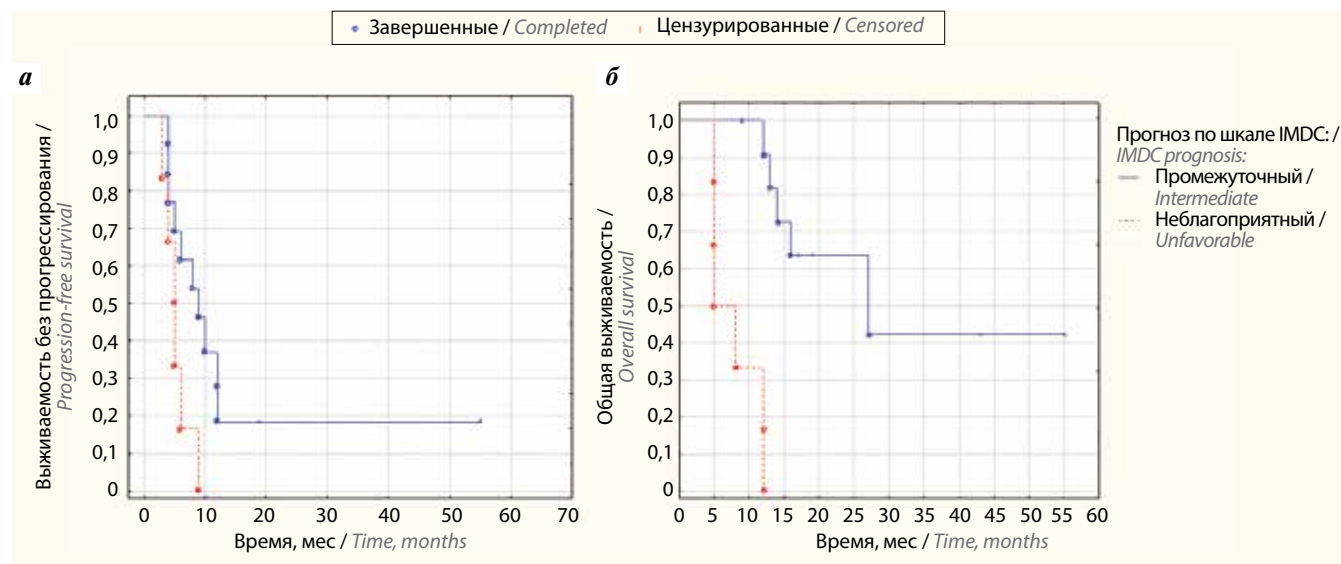


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) больных с костными метастазами рака почки в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)
Fig. 2. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in patients with renal cancer bone metastases depending on prognosis group per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)

в группе неблагоприятного прогноза – 5 мес (ИКР 4–6 мес; min–max: 4–6 мес). Группа прогноза по шкале IMDC не оказывала статистически значимого влияния на ВБП, но при этом наблюдалась тенденция к более продолжительной медиане ВБП в группе промежуточного прогноза, она оказалась выше на 4 мес, чем в группе неблагоприятного прогноза (*log-rank*, $p = 0,073$).

Медиана ОВ в группе промежуточного прогноза составила 16 мес (ИКР 13–19 мес; min–max: 9–55 мес); в группе неблагоприятного прогноза – 6,5 мес (ИКР 5,0–12,0 мес; min–max: 5,0–12,0 мес). Следует отметить, что группа прогноза по шкале IMDC оказывала статистически значимое влияние на ОВ, при этом медиана ОВ в группе промежуточного прогноза оказалась выше на 9,5 мес, чем в группе неблагоприятного прогноза (*log-rank*, $p = 0,002$).

Также проанализирована выживаемость пациентов (ВБП и ОВ) в зависимости от известных факторов прогноза (табл. 4).

В результате анализа выявлено, что наличие метастазов РП не только в костях, но и в легких, а также в лимфатических узлах оказывает статистически значимое влияние на ОВ. Медиана ОВ пациентов с сочетанным метастатическим поражением костей и легких составила 9,0 мес, без метастазов в легких – 16,5 мес (*log-rank*, $p = 0,004$). Медиана ОВ пациентов с поражением костей и лимфатических узлов – 12,0 мес,

без метастазов в лимфатических узлах – 17,0 мес (*log-rank*, $p = 0,02$).

Медиана ОВ от момента верификации первичной опухоли почки до последней явки или смерти составила 17 мес (ИКР 12–43 мес). Медиана времени от момента верификации КМ до последней явки или смерти – 13,0 мес (ИКР 10,5–18,0 мес). Медиана длительности неoadъювантной иммунотерапии перед онкоортопедическими операциями у 5 (26,3 %) пациентов составила 7 мес (ИКР 8–10 мес; min–max: 4–8 мес). Предоперационная иммунотерапия позволила уменьшить костный метастатический очаг в объеме, перевести опухолевый процесс в резектабельный, стабилизировать опухолевый процесс. После удаления КМ РП данная группа больных продолжила получать иммунотерапию до прогрессирования. Медиана длительности комбинированной иммунотерапии в группе 14 (73,7 %) пациентов, получивших лечение после выполнения онкоортопедического пособия, составила 5 мес (ИКР 3–51 мес; min–max: 4–8 мес).

На данный момент 8 (42,1 %) из 19 пациентов живы и продолжают получать лечение, 11 (57,9 %) умерли. При оценке эффективности лечения больных с наличием измеряемых очагов использовали критерии RECIST 1.1. Контроль над заболеванием достигнут у 13 (68,4 %) больных, из них у 1 (5,3 %) – полный ответ, у 12 (63,1 %) – стабилизация опухолевого процесса. Прогрессирование заболевания как наилучший

Таблица 4. Выживаемость больных с костными метастазами рака почки в зависимости от факторов прогноза

Table 4. Survival of patients with renal cancer bone metastases depending on prognostic factors

Фактор риска Risk factor	Выживаемость без прогрессирования, мес Progression-free survival, months	<i>log-rank</i> , <i>p</i>	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	<i>log-rank</i> , <i>p</i>
Метастазы в легких: Lung metastases:				
есть present	6,0	0,43	9,0	0,004
нет absent	7,0		16,5	
Метастазы в лимфатических узлах: Lymph node metastases:				
есть present	5,0	0,11	12,0	0,02
нет absent	10,0		17,0	
Метастазы в висцеральных органах: Visceral organ metastases:				
есть present	5,0	0,3	12,0	0,12
нет absent	7,0		14,5	

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели выживаемости, для которых $p < 0,05$.

Note. Survival values with $p < 0,05$ are shown in bold.

ответ зарегистрировали у 6 (31,6 %) пациентов, в связи с чем им назначили 2-ю линию противоопухолевого лечения тирозинкиназными ингибиторами 2-го поколения — кабозантинибом по 60 мг/сут перорально.

Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрировали у 15 (79,0 %) пациентов. Наиболее частыми были утомляемость (у 14 (73,6 %)), сыпь (у 5 (26,3 %)), диарея (у 4 (21,0 %)) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (у 2 (10,5 %)). Связанные с лечением НЯ III степени тяжести зафиксировали у 2 (10,5 %) пациентов: у 1 (5,2 %) — сыпь, у 1 (5,2 %) — диарея. НЯ, приведших к отмене терапии, не было. НЯ, приведшие к изменению терапии, имели место у 1 (5,2 %) пациента. Смертельных случаев, связанных с лечением, не зафиксировано.

Обсуждение

Во многих клинических исследованиях эффективность проводимой терапии у пациентов с КМ РП ниже, чем в популяции больных с другим расположением метастатических очагов, а эффективность терапии ИКТ была недостаточной и противоречивой. В 2 недавних исследованиях КМ независимо ассоциировались со снижением ВБП у пациентов, получавших терапию ИКТ [13, 14].

Однако в нескольких исследованиях рутинной практики с применением ИКТ не выявлено статистически значимой разницы в показателях ВБП и частоте объективного ответа (ЧОО) у больных РП с КМ и без них. Медиана ВБП пациентов с КМ составила 13,8 мес, с метастазами в печени — 10,9 мес, с метастазами в легких — 16,4 мес [15–17].

Примечательно, что при подгрупповом анализе в рандомизированном клиническом исследовании CheckMate-025 ИКТ фактически увеличили ОВ пациентов с КМ с 13,8 мес в группе эверолимуса до 18,5 мес в группе ниволумаба. Отношение рисков (ОР) составило 0,72 [18].

Во всех крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях с применением комбинации ИКТ с ингибиторами тирозинкиназ зарегистрировано увеличение ВБП, ЧОО и ОВ в общей популяции больных, однако, несмотря на то что достаточно большую долю пациентов (20–25 %) составляли больные РП с КМ, финальный подгрупповой анализ для этой группы опубликован не для всех исследований.

Влияние ИКТ на КМ РП до конца не ясно. Имеется сообщение о том, что монотерапия ниволумабом уменьшила КМ у пациента с РП после выполнения циторедуктивной нефрэктомии [19].

T. Negishi и соавт. обнаружили, что монотерапия ИКТ оказывает ограниченное лечебное воздействие на КМ, что может быть связано со снижением в них экспрессии PD-L1, в то время как при использовании лучевой терапии в сочетании с ИКТ наблюдались локаль-

ный контроль над КМ и снижение частоты осложнений, связанных со скелетными событиями [20, 21].

В целом, несмотря на то что КМ являются неблагоприятным прогностическим фактором для РП, современная иммунотерапия ИКТ дает надежду пациентам. При КМ РП терапия ИКТ в сочетании с другими методами лечения, в том числе с хирургическими, по видимому, дает лучшие результаты, чем монотерапия ИКТ. Стоит отметить, что частота обнаружения экспрессии PD-1, PD-L1 и PD-L2 в первичной опухоли почки составляет 56,6; 13,0–66,3 и 21,0 % соответственно, что, как считается, связано с метастазированием и различной дифференцировкой опухоли [22, 23]. Экспрессия ИКТ может быть различной как в каждой метастазе, так и в первичной опухоли [24]. Низкая экспрессия PD-L1 может наблюдаться в КМ по сравнению с первичной опухолью [23], что указывает на необходимость более целенаправленных стратегий иммунотерапии РП с КМ.

На конгрессе ASCO GU 2024 озвучили финальные данные 2 рандомизированных исследований (CheckMate-214 и CheckMate 9ER) с продолжительным периодом времени наблюдения в группах пациентов с наличием метастазов в легких, печени и костях. В исследовании CheckMate-214 комбинацию ипилимумаб + ниволумаб получили 98 пациентов с КМ по сравнению с 109 больными с КМ, получавшими терапию сунитинибом. Медиана ВБП пациентов с КМ в группе комбинации ипилимумаб + ниволумаб составила 8,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,5–11,0), в группе сунитиниба она оказалась продолжительнее — 9,7 мес (95 % ДИ 7,0–15,2; ОР 1,07). Медиана ОВ пациентов с КМ в группе комбинации ипилимумаб + ниволумаб составила 26,3 мес (ИКР 20,4–30,8), в группе сунитиниба — 20,0 мес (ИКР 17,5–29,2; ОР 0,82; 95 % ДИ 0,61–1,1). ЧОО в группах комбинации ипилимумаб + ниволумаб и сунитиниба оказалась также сопоставимой — 26,5 % против 28,4 %. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что использование ИКТ при КМ не увеличивает ВБП и ОВ по сравнению с тирозинкиназными ингибиторами [25, 26]. Необходимо учитывать, что анализ выживаемости в исследовании CheckMate-214 рассчитан во всех группах прогноза по шкале IMDC, при этом пациентов с промежуточным прогнозом было 60 человек, а с неблагоприятным прогнозом — 26 [25], тогда как в нашем исследовании не было пациентов с благоприятным прогнозом и выживаемость рассчитывали в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза, медиана ВБП составила 6 мес, медиана ОВ — 13 мес.

Примечательно, что в клиническом рандомизированном исследовании CheckMate 9ER, оценивавшем эффективность иммунотаргетной терапии ниволумаба с тирозинкиназным ингибитором 2-го поколения кабозантинибом в подгруппах больных с наличием

метастазов в легких, печени и костях, продемонстрировано статистически значимое увеличение как ЧОО, так и ВБП и ОВ для всех подгрупп больных. Медиана ВБП пациентов с КМ РП, получивших комбинацию ниволумаба с кабозантинибом ($n = 79$), оказалась статистически значимо (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,30–0,66) продолжительнее по сравнению с таковой у пациентов, получавших сунитиниб ($n = 73$), – 13,8 мес (95 % ДИ 8,3–20,1) и 4,4 мес (95 % ДИ 3,8–8,2) соответственно. Медиана ОВ пациентов с КМ РП, получивших комбинацию ниволумаба с кабозантинибом, оказалась статистически значимо (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,38–0,84) продолжительнее на 14 мес и составила 34,8 мес (95 % ДИ 21,4–не достигнута), а в группе сунитиниба – 20,7 мес (95 % ДИ 12,5–25,7). ЧОО также оказалась значимо выше в 5 раз в группе комбинированного лечения ниволумабом с кабозантинибом (49,4 %) по сравнению с сунитинибом (9,6 %) [26].

Характеристики пациентов, имеющих КМ РП, в повседневной клинической практике разнообразны. Поэтому, помимо описаний отдельно взятых клинических случаев, различные рандомизированные и ретроспективные клинические исследования, основанные на реальной клинической практике, не могут обеспечить однородность групп и строгий отбор пациентов, а также стандартизацию методов исследования и лечения.

В проанализированных нами клинических исследованиях оценка эффективности лечения ИКТ у пациентов с КМ РП ограничивалась такими показателями, как ВБП, ОВ и ЧОО. Нет необходимых данных, таких как влияние комбинированного лечения, количество КМ, их характер и локализация, а также прогрессирование и стабилизация КМ на фоне лечения, наличие симптомов, включая боль, нарушение опороспособности конечности, нейрогенные расстройства, нарушение функции тазовых органов и др. Непоследовательные стандарты и недостатки в критериях оценки влияют на сравнение результатов исследований, а также не позволяют сделать выводы о том, является ли костное метастазирование фактором неблагоприятного прогноза РП при лечении ИКТ. На эффективность использования ИКТ могут влиять многие факторы, такие как расположение, характер, количество КМ и клинические симптомы. Удаление первичной опухоли, а также применение ингибиторов RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) или других остеомодифицирующих агентов также приводят к различным результатам. Мы сможем получить более цен-

ные выводы, если включим в оценочные показатели информацию об удалении первичной опухоли почки, полноценные характеристики КМ и наличие метастазов в других органах и системах. Целенаправленные исследования будут более полезными для выработки рекомендаций по использованию ИКТ у пациентов с КМ, которые диагностировали после удаления первичной опухоли или до постановки первичного диагноза.

Заключение

В нашей работе, основанной на ретроспективном анализе данных 19 больных с метастазами РП в костях, получавших комбинированное лечение – системную лекарственную терапию по схеме ниволумаб с ипилимумабом, паллиативное удаление симптомных КМ вместе с первичной опухолью у части больных обеспечило снижение выраженности симптомов, ассоциированных со скелетными осложнениями. Медиана ВБП составила 6 мес, а медиана ОВ – 13 мес. Контроль над заболеванием достигнут у 13 (68,4 %) больных. Неоадьювантная иммунотерапия уменьшила объем КМ РП, способствовала переводу опухолевого процесса в резектабельный, стабилизировала опухолевый процесс, что позволило выполнить онкоортопедические пособия с соблюдением принципов абластики и последующим проведением данного противоопухолевого лечения. Назначение высокоэффективной комбинированной иммунотерапии с благоприятным профилем безопасности позволило пациентам начать лекарственную противоопухолевую терапию в ближайшие сроки после удаления КМ РП. Несмотря на небольшое число пациентов в данном анализе, наши результаты указывают на то, что в широкой клинической практике проведение современной иммунотерапии в комбинации с циторедуктивными операциями по поводу костных метастатических очагов приносит клиническую пользу пациентам с КМ РП, значительно улучшая качество их жизни, а также влияет на показатели ВБП и ОВ.

Полученные нами результаты требуют подтверждения в более широких проспективных рандомизированных исследованиях. Поиск новых биомаркеров, позволяющих предсказать терапевтические результаты комбинированной терапии ИКТ КМ, даст возможность скорректировать практические рекомендации по целесообразности времени назначения комбинированной терапии с ИКТ до или после операции у больных мРП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадной, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак. Современная онкология 2023;25(2):151–4.
DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. Updates in urologic oncology guidelines: renal cell carcinoma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2023;25(2):151–4. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104
3. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака. Онкоурология 2016;12(4):43–51.
DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51
D'yakov I.N., Zyryanov S.K. Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd target lines. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51
4. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. Онкоурология 2014;(3):12–21.
DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21
Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21
5. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак паренхимы почки. Доступно по: [https:// old.oncology-association.ru/ clinical-guidelines-update](https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update)
Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cancer of the parenchyma of the kidney. Available at: <https:// old.oncology-association.ru/clinical-guidelines-update> (In Russ.).
6. Коротаяева А.А., Апанович Н.В., Брага Э.А. и др. Современные достижения в иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2019;15(4):30–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
Korotayeva A.A., Apanovich N.V., Braga E.A. et al. Current advances in kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(4):30–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-30-38
7. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечноклеточного рака. Реалии и перспективы. Онкоурология 2020;16(3):38–52.
DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-38-52
Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M. Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):38–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-38-52
8. Brozovich A., Garnezy B., Pan T. et al. All bone metastases are not created equal: Revisiting treatment resistance in renal cell carcinoma. *J Bone Oncol* 2021;31:100399.
DOI: 10.1016/j.jbo.2021.100399
9. McKay R.R., Kroeger N., Xie W. et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014;65(3):577–84.
DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.012
10. Liu C., Wang M., Xu C. et al. Immune checkpoint inhibitor therapy for bone metastases: specific microenvironment and current situation. *J Immunol Res* 2021;2021:8970173.
DOI: 10.1155/2021/8970173
11. Beuselinc B., Oudard S., Rixe O. et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011;22(4):794–800.
DOI: 10.1093/annonc/mdl554
12. Gambale E., Palmieri V.E., Rossi V. et al. Bone metastases in renal cell carcinoma: impact of immunotherapy on survival. *Cancer Diagn Progn* 2023;3(5):538–42. DOI: 10.21873/cdp.10252
13. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *JAMA Oncol* 2019;5(10):1411–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2187
14. Di Nunno V., Mollica V., Schiavina R. et al. Improving IMDC prognostic prediction through evaluation of initial site of metastasis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genit Cancer* 2020;18(2):e83–90. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.08.007
15. De Giorgi U., Carteni G., Giannarelli D. et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: real-world results from an expanded access programme. *BJU Int* 2019;123(1):98–105. DOI: 10.1111/bju.14461
16. Ishihara H., Takagi T., Kondo T. et al. Assessing improvements in metastatic renal cell carcinoma systemic treatments from the pre-cytokine to the immune checkpoint inhibitor eras: a retrospective analysis of real-world data. *Jap J Clin Oncol* 2021;51(5):793–801. DOI: 10.1093/jjco/hyaa232
17. José J.F., Jose M., Silverio R. et al. Eastern Spanish experience with nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Translat Oncol* 2020;22(9):1517–23. DOI: 10.1007/s12094-020-02288-9
18. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017;72(6):962–71.
DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010
19. Vuyyala S., Gandhi S., Kuechle J.B., George S. Complete remission of bone metastases in renal cell carcinoma with nivolumab. *Cureus* 2019;11(8):e5531. DOI: 10.7759/cureus.5531
20. Negishi T., Furubayashi N., Takamatsu D. et al. Radiographical efficacy of systemic treatment for bone metastasis from renal cell carcinoma. *Oncol Lett* 2020;20(5). DOI: 10.3892/ol.2020.12130
21. Negishi T., Furubayashi N., Nakagawa T. et al. Site-specific response to nivolumab in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2021;41(3):1539–45. DOI: 10.21873/anticancer.14913
22. Callea M., Albiges L., Gupta M. et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2015;3(10):1158–64.
DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0043
23. Zhang X., Yin X., Zhang H. et al. Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2019;19(1).
DOI: 10.1186/s12885-019-5578-4
24. Giraldo N.A., Becht E., Pagès F. et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):3031–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926
25. Tannir N.M. ASCO GU 2024: nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for first-line treatment of advanced RCC: long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate-214 trial. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149435-asco-gu-2024-nivolumab-plus-ipilimumab-vs-sunitinib-for-first-line-treatment-of-advanced-ccc-long-term-follow-up-data-from-the-phase-3-checkmate-214-trial.html>
26. Bourlon M.T. ASCO GU 2024: ASCO GU 2024: nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for previously untreated advanced RCC:

results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial.
Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149434-asco-gu-2024->

[nivolumab-plus-cabozantinib-vs-sunitinib-for-previously-untreated-advanced-rcc-results-from-55-month-follow-up-of-the-checkmate-9er-trial.html](https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149434-asco-gu-2024-nivolumab-plus-cabozantinib-vs-sunitinib-for-previously-untreated-advanced-rcc-results-from-55-month-follow-up-of-the-checkmate-9er-trial.html)

Вклад авторов

С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных, получение данных для анализа, написание текста статьи;
В.И. Широкоград: разработка дизайна исследования, сбор материала, редактирование текста статьи;
Д.В. Семенов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
А.С. Калпинский: написание и редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
П.В. Кононец: написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
П.В. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0002-4482-7187>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 17.07.2024. **Принята к публикации:** 30.07.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 17.07.2024. **Accepted for publication:** 30.07.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке: опыт Республики Башкортостан

К.В. Меньшиков^{1,2}, Д.О. Липатов², А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин¹, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова², А.В. Султанбаев^{1,2}, А.А. Измайлов¹, Ш.Н. Галимов², А.Ш. Резяпова²

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

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Константин Викторович Меньшиков kmenshikov80@bk.ru

Введение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала статистически значимые и клинически важные улучшения показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в реальной клинической практике в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа).

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента (20 мужчин и 4 женщины) со светлоклеточным почечно-клеточным раком. Включались пациенты со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0–3 балла, любым статусом по шкале Карновского, без определения экспрессии PD-L1 в опухоли. Срок наблюдения – 24 мес.

Результаты. Частота объективного ответа составила 68 %, что сопоставимо с показателем в исследовании CLEAR, равным 72 %. Показатель 6-месячной ВБП составил 82 %, 12-месячной ВБП – 70 %; 6-месячной ОВ – 91,2 %, 12-месячной ОВ – 83,4 %. Медиана ВБП и ОВ не были достигнуты. Новых сведений о безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом не получено. Нежелательными явлениями III степени и выше были артериальная гипертензия и гепатотоксичность.

Заключение. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в реальной клинической практике продемонстрировала результаты, сопоставимые с данными базового клинического исследования, несмотря на короткий период наблюдения и расширенные критерии включения.

Ключевые слова: ленватиниб, пембролизумаб, почечно-клеточный рак, реальная клиническая практика

Для цитирования: Меньшиков К.В., Липатов Д.О., Насретдинов А.Ф. и др. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке: опыт Республики Башкортостан. Онкоурология 2024;20(2):26–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-26-34>

Lenvatinib and pembrolizumab combination in metastatic renal cell carcinoma: experience of the Republic of Bashkortostan

K.V. Menshikov^{1,2}, D.O. Lipatov², A.F. Nasretdinov¹, Sh.I. Musin¹, N.I. Sultanbaeva¹, I.A. Menshikova², A.V. Sultanbaev^{1,2}, A.A. Izmaylov¹, Sh.N. Galimov², A.Sh. Rezyapova²

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

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Konstantin Viktorovich Menshikov kmenshikov80@bk.ru

Background. Lenvatinib and pembrolizumab combination showed statistically significant and clinically important improvements for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and objective response rate compared to sunitinib.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of lenvatinib and pembrolizumab combination in patients with metastatic renal cell carcinoma in clinical practice at the Republican Clinical Oncological Dispensary (Ufa).

Materials and methods. The study included 24 patients (20 men and 4 women) with clear cell renal cell carcinoma. Patients with ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score 0–3, any Karnofsky scale status, and no detection of PD-L1 expression in the tumor were included. Follow-up period was 24 months.

Results. Objective response rate was 68 % which is consistent with the CLEAR trial value of 72 %. Six-month PFS was 82 %, 12-month PFS was 70 %; 6-month OS was 91.2 %, 12-month OS was 83.4 %. Median PFS and OS were not reached. There were no new safety signals for the lenvatinib and pembrolizumab combination. Grade III adverse events were arterial hypertension and hepatotoxicity.

Conclusion. In real clinical practice, lenvatinib and pembrolizumab combination showed results consistent with the data of the basic clinical trial despite short follow-up and expanded inclusion criteria.

Keywords: lenvatinib, pembrolizumab, renal cell carcinoma, real clinical practice

For citation: Menshikov K.V., Lipatov D.O., Nasretidinov A.F. et al. Lenvatinib and pembrolizumab combination in metastatic renal cell carcinoma: experience of the Republic of Bashkortostan. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):26–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-26-34>

Введение

В последние годы почечно-клеточный рак (ПКР) стал одним из часто встречающихся онкологических заболеваний в промышленно развитых странах. Примерно 4 % всех новых случаев рака в США в 2021 г., 3,2 % в Европе в 2020 г. и 4 % в России в 2017 г. приходились на этот тип рака. Светлоклеточный вариант является наиболее распространенной формой данного заболевания. Около трети случаев ПКР диагностируются при генерализованном процессе, при котором 5-летняя выживаемость остается низкой [1–10]. Смертность от ПКР представлена на рис. 1.

Парадигма лечения метастатического ПКР в прошлом значительно изменилась в последнее время. До 2005 г. варианты лечения пациентов с метастатическим ПКР в основном были ограничены терапией на основе цитокинов, включая интерферон и интерлейкин 2. С учетом прогресса в понимании патогенеза ПКР препараты, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов, появились в клинической практике в 2005 г. и оставались стандартом терапии 1-й линии до 2018 г. В настоящее время дублеты на основе ингибиторов иммунных контрольных точек значительно увеличивают выживаемость пациентов с метастатическим ПКР.

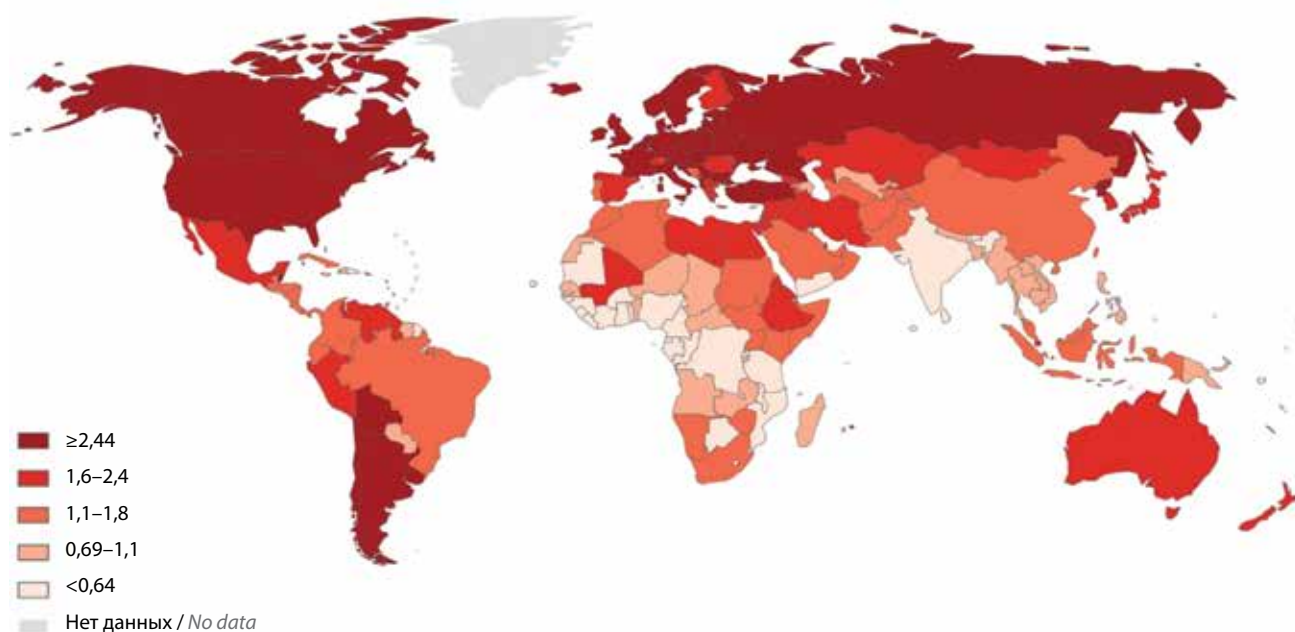


Рис. 1. Мировые показатели смертности от почечно-клеточного рака для обоих полов на 100 тыс. населения (адаптировано из [7])
Fig. 1. Worldwide mortality due to renal cell carcinoma in both sexes per 100,000 population (adapted from [7])

Ингибиторы рецепторов тирозинкиназы показали свою эффективность в лечении метастатического ПКР, однако проблема развития устойчивости к лечению по-прежнему остается актуальной. В связи с этим новые комбинации лекарственных препаратов, иммунных контрольных точек обеспечивают более эффективное лечение по сравнению с традиционными методами [11–21].

Ленватиниб, являющийся ингибитором тирозинкиназы, показал свою эффективность в качестве одиночного средства и в сочетании с эверолимусом у пациентов с распространенным ПКР после предшествующей антиангиогенной терапии. Также пембролизумаб, который является ингибитором PD-1, продемонстрировал эффективность как в монотерапии, так и в сочетании с ленватинибом для лечения ПКР [22–28].

Сочетание ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировало статистически значимые и клинически важные улучшения в отношении показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа на лечение по сравнению с сунитинибом [29–32].

В исследовании III фазы CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581) изучалась эффективность комбинаций ленватиниба с эверолимусом и ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с сунитинибом в качестве 1-й линии лечения у пациентов с прогрессирующим ПКР.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом показала статистически и клинически значимое улучшение в отношении ВПБ, ОВ и частоты объективного ответа. Медиана ВБП в группе ленватиниба с пембролизумабом составила 23,9 мес по сравнению с 9,2 мес в группе сунитиниба (отношение рисков (ОР) 0,47; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,57). Частота объективного ответа была выше в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с группой сунитиниба: 71 % против 36,1 %. Увеличение ОВ при применении ленватиниба в сочетании с пембролизумабом наблюдалось у пациентов группы промежуточного/неблагоприятного прогноза по критериям MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга) (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,60–0,99), а также у пациентов группы промежуточно/неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,57–0,96). Средняя продолжительность лечения в группе ленватиниба с пембролизумабом составила 17 мес по сравнению с 7,8 мес в группе сунитиниба.

В данное исследование включались пациенты со светлоклеточным ПКР, не получавшие ранее лечение, со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative

Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0–1 балл, функциональным статусом по шкале Карновского ≥ 70 , независимо от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли [33].

Однако в реальной клинической практике группы пациентов с прогрессирующим ПКР значительно шире и не всегда соответствуют данным критериям.

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа) было проведено одноцентровое исследование применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом для лечения ПКР в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с метастатическим ПКР в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования были отобраны 24 пациента (20 мужчин и 4 женщины) с ПКР, которые получали терапию комбинацией ленватиниба с пембролизумабом в Республиканском клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст пациентов составил 59,63 года.

В исследование включали пациентов с любым подтипом ПКР, любой линией терапии, со статусом по шкале ECOG 0–3 балла, любым функциональным статусом по шкале Карновского и без определения экспрессии PD-L1 в опухоли.

В ходе исследования были оценены ОВ и ВБП.

Для оценки эффективности терапии использовали стандартные критерии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), основанные на данных, полученных с помощью компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии после 3-го и 6-го курсов лечения.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics версии 26.0. Для проверки нормальности распределения данных применяли критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Анализ выживаемости проведен по методу Каплана–Майера. Модели пропорциональных рисков Кокса использовали для оценки связи потенциальных предикторов с ОВ и ВБП. Период ВБП определяли как время от манифестации метастатической болезни до первого прогрессирования заболевания.

Результаты

Большинство пациентов имели светлоклеточный ПКР и 1 пациент – ПКР с саркоматоидным компонентом. Отдаленные метастазы имели 16 (66,67 %) пациентов: в 1 области – 15 (62,5 %), в 2 областях – 4 (16,6 %), в 3 областях – 3 (12,5 %), в 4 областях – 1 (4,17 %). Чаще всего поражались лимфатические узлы (50 %) и легкие (54 %), также метастазы обнаруживались

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 24)

Table 1. Patient characteristics (n = 24)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	58 (53–63)
Возраст 65 лет и старше, % Age 65 years and older, %	37
Мужчины, % Men, %	83
Европеоидная раса, % Caucasian race, %	100
Статус по шкале Карновского, %: Karnofsky status, %:	
70–80	100
80–100	0
Прогноз по IMDC, %: IMDC prognosis, %:	
благоприятный favorable	0
промежуточный intermediate	67
неблагоприятный poor	33
Зоны метастазирования, n (%): Metastasis locations, n (%):	
легкие lungs	13 (54)
лимфатические узлы lymph nodes	12 (50)
кости bones	7 (12,5)

Примечание. IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

Note. IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium.

в печени (12,5 %), костях (12,5 %), головном мозге (4,17 %), у 2 (8,33 %) пациентов встречался канцероматоз брюшины. По шкале прогноза IMDC распределение пациентов было следующим: 16 (66,67 %) имели промежуточный прогноз, 8 (33,33 %) – неблагоприятный (табл. 1).

Нефрэктомия или резекцию почки перенесли 17 (71 %) пациентов, 7 (29 %) пациентов не получали оперативного лечения. У 17 (70,8 %) пациентов комбинация ленватиниба с пембролизумабом являлась 1-й линией терапии, у 5 (20,8 %) – 2-й, у 1 (4,17 %) – 3-й и еще у 1 (4,17 %) – 4-й.

Нежелательные явления в этом исследовании включали утомляемость, кожную токсичность, тошноту, диарею, артериальную гипертензию, повышение уровня креатинина, гепатотоксичность (повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и дисфонию. Нежелательными явле-

ниями III степени и выше были артериальная гипертензия и гепатотоксичность. Нежелательных явлений V степени не зарегистрировано (табл. 2).

Следует отметить, что редукция дозы потребовалась 7 (29 %) пациентам, терапия была отменена у 1 (4,17 %) пациента в связи с некупируемой артериальной гипертензией.

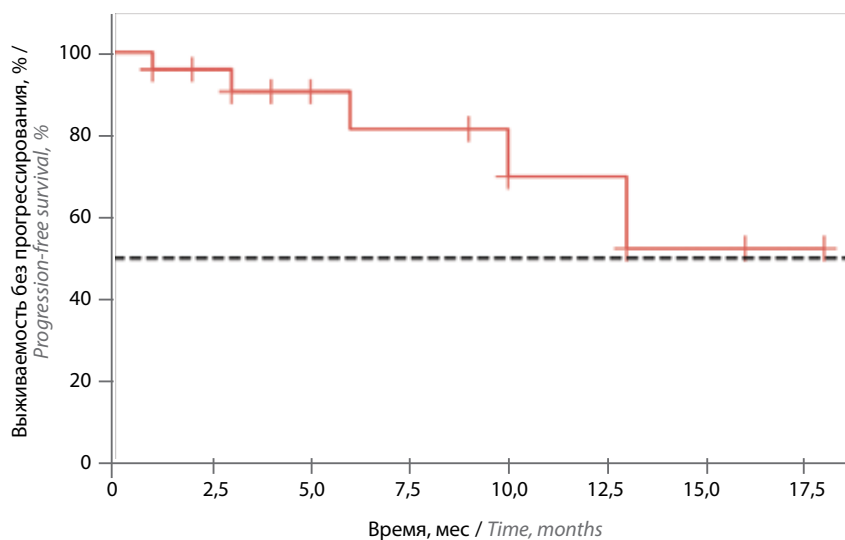
Частота объективного ответа, ВБП и ОВ при применении ленватиниба с пембролизумабом. Частота объективного ответа составила 68 %, что сопоставимо с показателем в исследовании CLEAR, равным 72 %. Показатель 6-месячной ВБП составил 82 %, 12-месячной ВБП – 70 %; 6-месячной ОВ – 91,2 %, 12-месячной ОВ – 83,4 %. Медианы ВБП и ОВ не были достигнуты (рис. 2, 3).

Анализ ОВ в зависимости от линии терапии показал, что медиана ОВ в группе 1-й линии не была достигнута, медиана ОВ в группе последующих линий

Таблица 2. Нежелательные явления, n (%)

Table 2. Adverse events, n (%)

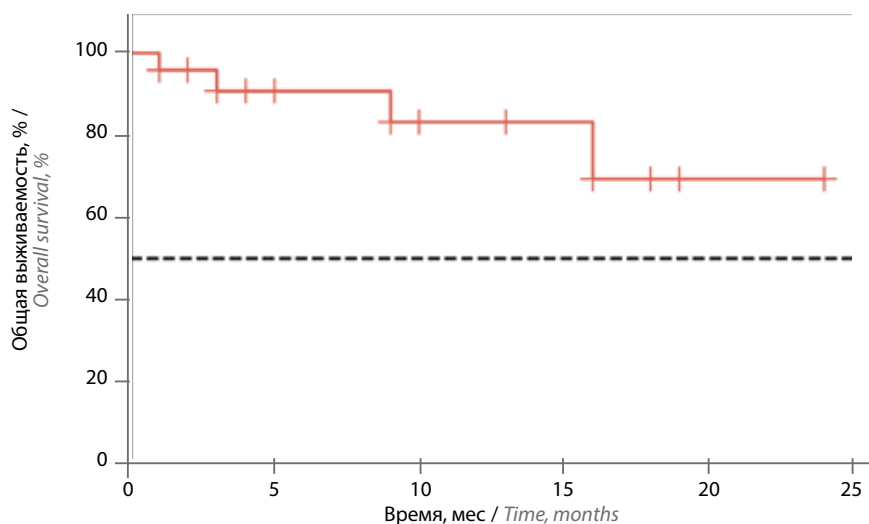
Нежелательное явление Adverse event	I–II степень Grade I–II	≥III степени Grade ≥III
Слабость Fatigue	4 (16,7)	1 (4)
Кожная токсичность Skin toxicity	2 (8)	0
Тошнота Nausea	1 (4)	0
Диарея Diarrhea	2 (8)	0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	4 (16,7)	2 (8)
Повышение уровня креатинина Elevated creatinine	7 (29)	0
Гепатотоксичность (повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы) Hepatotoxicity (elevated alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase)	3 (12,5)	1 (4)
Дисфония Dysphonia	1 (4)	0



Число наблюдений / Number of observations	24	18	10	9	4	4	2	1
Цензурированные / Censored	0	5	12	12	16	16	17	18
Число событий / Number of events	0	1	2	3	4	4	5	5

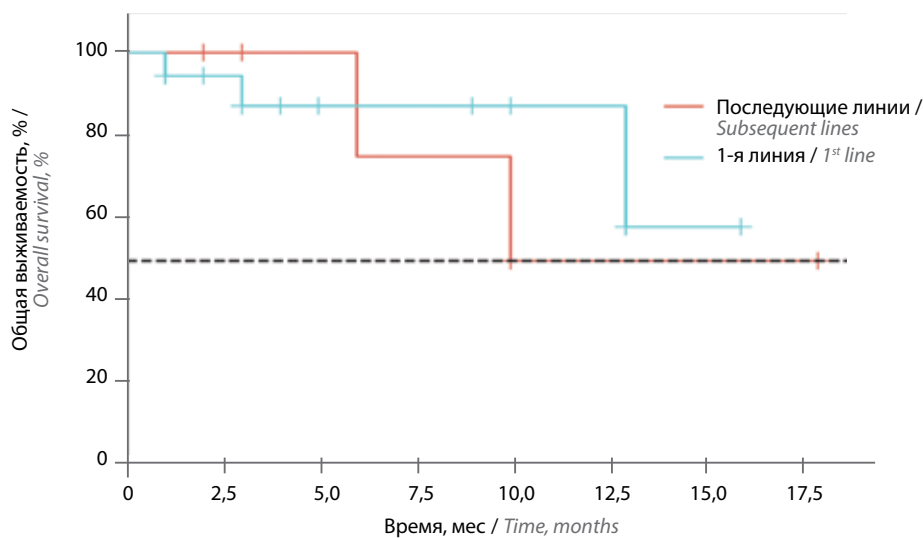
Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

Fig. 2. Progression-free survival



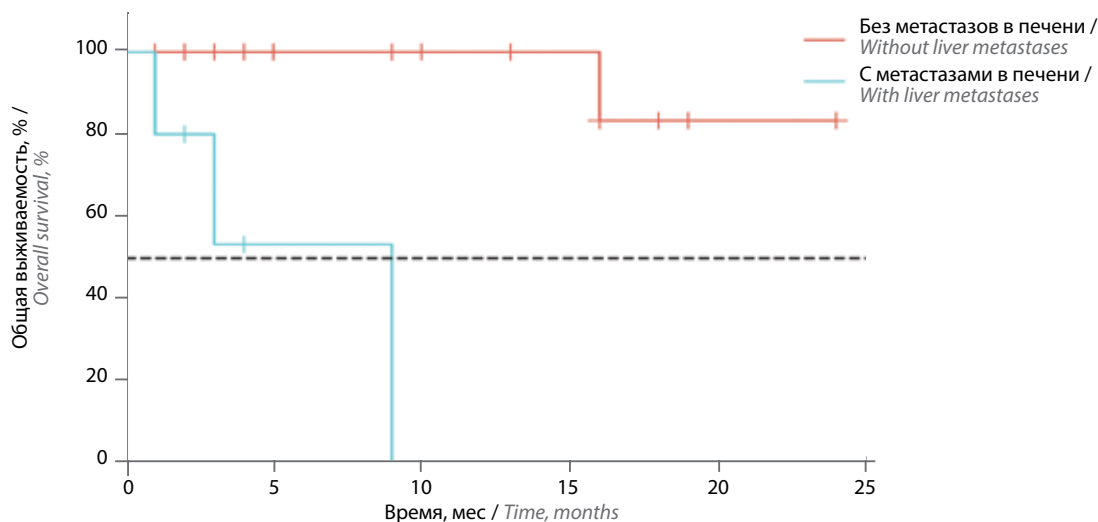
Число наблюдений / Number of observations	24	12	7	6	1	0
Цензурированные / Censored	0	10	14	15	19	20
Число событий / Number of events	0	2	3	3	4	4

Рис. 3. Общая выживаемость
 Fig. 3. Overall survival



	Последующие линии / Subsequent lines							
Число наблюдений / Number of observations	6	5	4	3	1	1	1	1
Цензурированные / Censored	0	1	2	2	3	3	3	3
Число событий / Number of events	0	0	0	1	2	2	2	2
	1-я линия / 1 st line							
Число наблюдений / Number of observations	18	13	6	6	3	3	1	0
Цензурированные / Censored	0	4	10	10	13	13	14	15
Число событий / Number of events	0	1	2	2	2	2	3	3

Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от линии терапии
 Fig. 4. Overall survival depending on therapy line



Без метастазов в печени / Without liver metastases

Число наблюдений / Number of observations	19	11	7	6	1	0
Цензурированные / Censored	0	8	12	13	17	18
Число событий / Number of events	0	0	0	0	1	1

С метастазами в печени / With liver metastases

Число наблюдений / Number of observations	5	1	0	0	0	0
Цензурированные / Censored	0	2	2	2	2	2
Число событий / Number of events	0	2	3	3	3	3

Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от наличия метастатического поражения печени
 Fig. 5. Overall survival depending on the presence of metastatic lesions in the liver

составила 10 мес (95 % ДИ 6–не достигнута). Различия статистически незначимы (рис. 4).

Анализ ОВ в зависимости от наличия метастатического поражения печени показал, что медиана срока дожития в группе пациентов без метастазов в печени не была достигнута, медиана срока дожития в группе метастазов в печени составила 9 мес от начала наблюдения (95 % ДИ 1,00–9,00) (рис. 5).

Заключение

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом в терапии распространенного ПКР демонстрирует быстрый и продолжительный ответ на лечение. В насто-

ящем исследовании в реальной клинической практике медианы ОВ и ВБП не были достигнуты из-за небольшой выборки пациентов и короткого времени наблюдения (24 мес). Анализируя полученные результаты, можно предположить, что они будут сопоставимы с данными регистрационного клинического исследования. Медиана ОВ в базовом клиническом исследовании была достигнута (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,99). Требуется дальнейшее наблюдение за больными и расширение выборки для достижения статистически значимого соответствия результатов реальной клинической практики с данными рандомизированного контролируемого исследования III фазы CLEAR.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller K.D., Goding Sauer A., Ortiz A.P. et al. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):425–45. DOI: 10.3322/caac.21494
2. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(1):1–19. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
3. 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
4. Ljungberg B., Campbell S.C., Cho H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):615–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.049
5. Kane C.J., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113(1):78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518
6. Rossi S.H., Klatte T., Usher-Smith J., Stewart G.D. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* 2018;36(9):1341–53. DOI: 10.1007/s00345-018-2286-7
7. Capitano U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
8. Medina-Rico M., Ramos H.L., Lobo M. et al. Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Can Urol Assoc J* 2018;12(3):E154. DOI: 10.5489/cuaj.4464
9. Vasudev N.S., Wilson M., Stewart G.D. et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open* 2020;10(5):e035938. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035938
10. Pavlakis G.M., Sakorafas G.H., Anagnostopoulos G.K. Intestinal metastases from renal cell carcinoma: a rare cause of intestinal obstruction and bleeding. *Mt Sinai J Med* 2004;71(2):127–30.
11. Speed J.M., Trinh Q.D., Choueiri T.K., Sun M. Recurrence in localized renal cell carcinoma: a systematic review of contemporary data. *Curr Urol Rep* 2017;18(2):15. DOI: 10.1007/s11934-017-0661-3
12. Terrone C., Cracco C., Porpiglia F. et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:324–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.11.014
13. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090–5 quiz 1295. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)67699-9
14. Wang L.L., Saidian A., Pan E. et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma: are we ready for prime time? *Kidney Cancer* 2023;7:1–11.
15. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.060
16. Dhanji S., Wang L., Liu F. et al. Recent advances in the management of localized and locally advanced renal cell carcinoma: a narrative review. *Res Rep Urol* 2023;15:99–108. DOI: 10.2147/RRU.S326987
17. Yim K., Aron M., Rha K.H. et al. Outcomes of robotassisted partial nephrectomy for clinical T3a renal masses: a multicenter analysis. *Eur Urol Focus* 2021;7(5):1107–14. DOI: 10.1016/j.euf.2020.10.011
18. Andrade H.S., Zargar H., Akca O. et al. Is robotic partial nephrectomy safe for T3a renal cell carcinoma? Experience of a high-volume center. *J Endourol* 2017;31(2):153–7. DOI: 10.1089/end.2016.0622
19. Campbell S.C., Clark P.E., Chang S.S. et al. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA guideline: part I. *J Urol* 2021;206(2):199–208. DOI: 10.1097/JU.0000000000001911
20. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. In *Management of renal masses and localized renal cancer*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2016.
21. Pierorazio P.M., Johnson M.H., Patel H.D. et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2016;196(4):989–99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081
22. Bukavina L., Bensalah K., Bray F. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. *Eur Urol* 2022;82(5):529–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.08.019
23. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):507–24. DOI: 10.3322/caac.21411
24. Attalla K., Weng S., Voss M.H., Hakimi A.A. Epidemiology, risk assessment, and biomarkers for patients with advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin* 2020;47(3):293–303. DOI: 10.1016/j.ucl.2020.04.002
25. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA A Cancer J. Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
26. He Y., Luo Y., Huang L. et al. New frontiers against sorafenib resistance in renal cell carcinoma: from molecular mechanisms to predictive biomarkers. *Pharmacol Res* 2021;170:105732. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105732
27. Gong C., Ji Q., Wu M. et al. Ferroptosis in tumor immunity and therapy. *J Cell Mol Med* 2022;26(22):5565–79. DOI: 10.1111/jcmm.17529
28. Meng Y., Sun H., Li Y. et al. Targeting ferroptosis by ubiquitin system enzymes: a potential therapeutic strategy in cancer. *Int J Biol Sci* 2022;18(14):5475–88. DOI: 10.7150/ijbs.73790
29. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
30. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
31. Wei H., Miao J., Cui J. et al. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database. *Sci Rep* 2021;11:17822. DOI: 10.1038/s41598-021-97365-6
32. Hahn A.W., Lebenthal J., Genovese G. et al. The significance of sarcomatoid and rhabdoid dedifferentiation in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun* 2022;33:100640. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100640
33. Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* 2023 16;13:1223282. DOI: 10.3389/fonc.2023.1223282 (Erratum in: *Front Oncol* 2024;13:1343027. DOI: 10.3389/fonc.2023.1343027)

Вклад авторов

К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов: разработка дизайна исследования;
Д.О. Липатов, Ш.Н. Галимов, А.Ш. Резяпова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Ш.И. Мусин: написание текста статьи;
Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.V. Menshikov, A.F. Nasretdinov, A.V. Sultanbaev, A.A. Izmaylov: developing the research design;
D.O. Lipatov, Sh.N. Galimov, A.Sh. Rezyapova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
Sh.I. Musin: article writing;
N.I. Sultanbaeva, I.A. Menshikova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
Д.О. Липатов / D.O. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>
А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
И.А. Меньшикова / I.A. Menshikova: <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
А.А. Измайлов / A.A. Izmaylov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
Ш.Н. Галимов / Sh.N. Galimov: <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

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

Финансирование. Статья опубликована при поддержке Eisai Co., Ltd. Авторы несут полную ответственность за содержание рукописи и редакционные решения.
Funding. The article issue supported by Eisai Co., Ltd. The authors are solely responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan.

Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы с помощью магнитно-резонансной томографии. Новый подход

И.А. Абоян¹, В.А. Редькин¹, М.Г. Назарук², А.С. Поляков¹, С.М. Пакус¹, С.И. Лемешко¹, А.В. Хасигов³

¹ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 70/3;

²ООО «Гремион плюс»; Россия, 344065 Ростов-на-Дону, ул. 50-летия Ростсельмаша, 1/52;

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Республика Северная Осетия – Алания, 362019 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Контакты: Андрей Сергеевич Поляков polyakov.andrey.00@mail.ru

Цель исследования – улучшить процесс диагностики рака предстательной железы (РПЖ) путем обучения нейросети определению очагов злокачественных образований на основе результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) с такой же точностью, как у опытного радиолога, или большей с использованием в качестве истины гистологической разметки препаратов, выполняемой морфологом.

Материалы и методы. Работу проводили на базе КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону. Отобранным для исследования пациентам выполняли МРТ на аппарате Philips Ingenia 3.0T по протоколу мультипараметрической МРТ предстательной железы, соответствующему требованиям PI-RADS v.2.1. Полученные данные использованы для обучения сверточной нейронной сети, основанной на архитектуре U-Net. Получена достоверная карта фактического расположения очагов РПЖ из программного обеспечения «Цифровой инструмент разметки морфолога».

Результаты. Исследовательская часть работы состояла из следующих этапов:

- разработка программного обеспечения «Цифровой инструмент разметки морфолога» для виртуализации очагов поражения;
- анализ архива данных МРТ и ретроспективный отбор пациентов;
- разметка данных морфологом для обозначения очагов поражения в предстательной железе с послынным переносом визуализированных очагов в гистологическом препарате на изображение предстательной железы в разработанном программном обеспечении, а также обучение нейросети определению злокачественного новообразования предстательной железы, локализации очагов;
- валидация данных.

Установлено, что при определенном объеме входных данных и высоком качестве их разметки нейросеть способна определять очаги РПЖ с той же точностью, что и опытный радиолог. Важное отличие исследования – исключение радиолога из процесса обучения нейросети. По результатам валидации нейросеть корректно локализовала РПЖ в 78 % случаев, в то время как радиолог – в 55 %. В процессе сравнительного анализа также выявлена способность нейросети определять РПЖ в тех зонах предстательной железы, где радиолог не мог распознать никаких визуальных паттернов, указывающих на наличие РПЖ.

Заключение. Обучение нейросети без участия рентгенолога – принципиально новый подход, позволяющий нивелировать опыт и квалификацию специалиста в интерпретации изображений, получаемых при мультипараметрической МРТ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, искусственный интеллект, нейронные сети, диагностика рака предстательной железы

Для цитирования: Абоян И.А., Редькин В.А., Назарук М.Г. и др. Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы с помощью магнитно-резонансной томографии. Новый подход. Онкоурология 2024;20(2):35–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-35-43>

Artificial intelligence in diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. New approach

I.A. Aboyan¹, V.A. Redkin¹, M.G. Nazaruk², A.S. Polyakov¹, S.M. Pakus¹, S.I. Lemeshko¹, A.V. Khasigov³

¹Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie" in Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, 344011 Rostov-on-Don, Russia;

²"Gremion Plus"; 1/52 50-letiya Rostselmasha St., 344065 Rostov-on-Don, Russia;

³Northern Ossetia State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., 362019 Vladikavkaz, Northern Ossetia—Alania Republic

Contacts: Andrey Sergeevich Polyakov polyakov.andrey.00@mail.ru

Aim. To improve the diagnosis of prostate cancer by training a neural network to identify malignant tumor lesions using the results of magnetic resonance imaging (MRI) studies with the same or greater accuracy than an experienced radiologist, using as the truth histological mapping of slides performed by a morphologist.

Materials and methods. The work was performed at the "Zdorovie" Clinical and Diagnostic Center in Rostov-on-Don. Patients selected for the study underwent MRI in the Philips Ingenia 3.0T machine according to the prostate multiparametric MRI protocol, which complies with the requirements of PI-RADS v.2.1. The obtained data was used to train a convolutional neural network based on the U-Net architecture. The correct map of the actual locations of prostate cancer lesions was obtained using the "Morphologist's digital mapping tool" software.

Results. The research part of the work consisted of following stages:

- development of the "Morphologist's digital mapping tool" software for virtualization of lesions;
- analysis of MRI data archive, retrospective selection of patients;
- mapping of data by a morphologist to identify lesions in the prostate with layer-by-layer transfer of visualized lesions in the histological preparation to the image of the prostate gland in the "Morphologist's digital mapping tool", as well as training of the neural network to identify the presence of a malignant neoplasm in the prostate, location of the lesion(s), clinically significant disease;
- data validation.

For a certain amount of input data and high-quality mapping of this data, the neural network is capable of detecting prostate cancer lesions with the same accuracy as an experienced radiologist. Validation showed that the neural network correctly localized prostate cancer in 78 % of cases, while the radiologist did so in 55 % of cases. Comparative analysis also revealed the ability of the neural network to detect prostate cancer in areas of the prostate where the radiologist could not recognize any visual patterns indicating the presence of prostate cancer.

Conclusion. Training a neural network without the participation of a radiologist is a fundamentally new approach that allows to sidestep the experience and qualifications of a radiologist in interpreting the obtained multiparametric MRI images.

Keywords: prostate cancer, multiparametric magnetic resonance imaging, artificial intelligence, neural networks, diagnosing prostate cancer

For citation: Aboyan I.A., Redkin V.A., Nazaruk M.G. et al. Artificial intelligence in diagnosis of prostate cancer using magnetic resonance imaging. New approach. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):35–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-35-43>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире диагностируют около 1,6 млн случаев РПЖ, при этом 366 тыс. мужчин погибают от этого заболевания. Диагностике и лечению злокачественных новообразований предстательной железы в последнее время уделяется все больше внимания как в России, так и за рубежом [1]. Стабильно высокий уровень заболеваемости РПЖ позволяет отнести разработку технологий его ранней диагностики и лечения к числу наиболее актуальных задач современной онкоурологии [2]. Кроме того, в связи с растущим числом пожилого населения нагрузка на здра-

воохранение будет только увеличиваться. В результате объем диагностической визуализации и управленческого мониторинга, выполняемый рентгенологами, также имеет тенденцию к прогрессивному росту, что, в свою очередь, требует повышения эффективности и скорости обработки полученных данных [3].

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) — наиболее чувствительный метод неинвазивной диагностики РПЖ. Помимо определения характера заболевания, мпМРТ позволяет создавать трехмерную реконструкцию предстательной железы и ее зон, проводить стадирование и динамическое наблюдение за РПЖ, а также определять степень его злокачественности. Текущие клинические реко-

мендации указывают использование мпМРТ в качестве приоритетного метода визуализации перед биопсией [4–9]. Данный подход может обеспечить более раннюю стратификацию риска у лиц с подозрением на РПЖ и повысить процент необходимых биопсий за счет более целенаправленного подхода. Несмотря на стандартизацию, вариативность интерпретации изображений, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), у рентгенологов остается серьезной проблемой, при этом погрешность заключения по-прежнему составляет около 25 % [7, 10, 11]. Кроме того, различия в протоколах исследований между учреждениями приводят к неоднородности качества изображений и затрудняют их сравнение и группировку. Несмотря на унификацию описания предстательной железы посредством имплементации в клиническую практику классификации PI-RADS v.2 и v.2.1, обучение чтению снимков мпМРТ достаточно длительное, что опосредует различия в заключениях между специалистами. Помимо этого, ручная послойная сегментация занимает длительное время и напрямую зависит от опыта рентгенолога.

Автоматизировать выделение предстательной железы можно различными подходами, в том числе с помощью искусственного интеллекта (ИИ) и его методов — машинного и глубокого обучения. В последнее время исследователи по всему миру уделяют пристальное внимание ИИ [12]. Он потенциально может повлиять на дальнейшее повышение роли МРТ предстательной железы в обнаружении и лечении локализованного РПЖ. Большая часть работ по ИИ в МРТ предстательной железы содержит многообещающие результаты для решения различных задач, в частности интерпретации полученных изображений и обработки данных для биопсии. К потенциальным преимуществам ИИ в МРТ относятся повышение производительности, сокращение времени считывания и вариаций изображений, а также повышение точности диагностики РПЖ [13]. В настоящее время основной подход в обучении нейросетей при МРТ-диагностике РПЖ — использование данных, получаемых врачами-радиологами. Однако специалисты лучевой диагностики не имеют окончательных морфологических данных о патологических процессах в предстательной железе и их топической локализации по результатам радикального лечения РПЖ. Поэтому такой подход имеет серьезные ограничения: ИИ никогда не сможет получать более качественные данные о злокачественном новообразовании предстательной железы, чем радиолог.

Цель исследования — улучшить процесс диагностики РПЖ путем обучения нейросети определению очагов злокачественных образований на основании результатов МРТ с такой же точностью, как у опытного радиолога, или большей, при меньших временных

затратах с использованием в качестве истины гистологической разметки препаратов, выполняемой морфологом.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе КДЦ «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону. Все данные были обезличены, с целью их идентификации на этапах исследования введены цифровые маркировки. Пациенты с местнораспространенными формами РПЖ и положительным хирургическим краем исключались.

Отобраным для исследования пациентам выполняли МРТ на аппарате Phillips Ingenia 3.0T по протоколу мпМРТ предстательной железы, соответствующему требованиям PI-RADS v.2.1. Исследование проводили в предоперационном периоде (1–2 дня до запланированного вмешательства). Аксиальные T2-взвешенные изображения (ВИ) использовали для посрезовой сегментации (выделения) предстательной железы при помощи программы 3D Slicer. Полученное объемное изображение контуров органа загружали в инструмент разметки морфолога. В дальнейшем его также использовали для регистрации аксиальных T2-ВИ, диффузионно-взвешенных изображений (DWI) и измеряемого коэффициента диффузии (ADC) при обучении нейросети.

В гистологическом архиве были найдены все необходимые препараты для пациентов. Препараты за 2 года исследований были просмотрены и расконсервированы в соответствии с протоколом. Морфологом проводилось гистологическое исследование согласно диагностическому протоколу на основе [14–16]. Все препараты оценены после выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии, оперативные вмешательства выполнены не ранее 8 нед после первичной биопсии. МРТ проведена в предоперационном периоде до выполнения биопсии предстательной железы. Для морфологического исследования использовали микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Выполняли тотальное исследование ткани удаленной предстательной железы с проведением картирования для топографо-анатомического ориентирования. Края препарата удаленной предстательной железы маркировали гистологической краской для оценки полноты рассмотрения органа по периферии. Техническое задание предполагало точное определение очагов злокачественной опухоли с последующим составлением графической схемы и переносом полученных данных в графический интерфейс.

Полученные на предыдущих этапах данные использовали для обучения сверточной нейронной сети, основанной на архитектуре U-Net. В качестве вводных данных от радиолога использовали 3 последовательности изображений: T2-ВИ, DWI и ADC. Получена правиль-

ная карта фактического расположения очагов РПЖ из программного обеспечения «Цифровой инструмент разметки морфолога».

Результаты

Исследовательская часть работы состояла из следующих этапов:

1. Разработка программного обеспечения «Цифровой инструмент разметки морфолога» с графическим интерфейсом для виртуализации очагов поражения в предстательной железе (мобильное приложение для планшета).
2. Анализ архива данных МРТ-исследований, ретроспективный отбор пациентов, которым впоследствии была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия.
3. Выполнение морфологом разметки данных для обозначения очагов поражения предстательной железы с послойным переносом визуализированных очагов в гистологическом препарате на ее изображение в разработанном программном обеспечении. Обучение нейросети определению злокачественного новообразования предстательной железы, локализации очага, а также клинически значимого рака.
4. Валидация данных.

Первичная гипотеза состояла в том, что при определенном объеме входных данных и их высоком качестве разметки нейросеть способна определять очаги РПЖ с той же точностью, что и опытный радиолог. При этом важное отличие настоящего исследования — исключение радиолога из процесса обучения нейросети.

Сначала были проанализированы данные предоперационной МРТ пациентов, которые в последующем подвергались робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Далее проведена сегментация

предстательной железы каждого пациента на T2-ВИ для последующей загрузки в «Цифровой инструмент разметки морфолога» (рис. 1). Радиологом по каждому пациенту подготовлены данные для обучения нейросети: 3D-модель предстательной железы (рис. 2), 3 канала исследований: T2, ADC, DWI.

Затем было разработано приложение «Цифровой инструмент разметки морфолога» для планшета на базе Android (рис. 3) со следующими функциональными возможностями:

- загрузка 3D-моделей предстательной железы в приложение;
- выбор пациента по идентификационному номеру из списка;
- ввод количества срезов, на которые необходимо разделить 3D-модель;
- возможность обозначить очаги раковых образований на каждом срезе с помощью стилуса;
- ввод суммы баллов по шкале Глисона по каждому очагу в слое.

В приложение были загружены все 3D-модели предстательных желез, подготовленные радиологом. Модель соответствует стандартной нарезке макропрепарата (1:1). Таким образом, при выявлении очага в каждой зоне предстательной железы морфолог непосредственно переносил его на 3D-модель в планшет. Гистолог, смотря в микроскоп на срезы, послойно переносил данные об очагах раковых образований с указанием суммы баллов по шкале Глисона в мобильное приложение для разметки по каждому пациенту (рис. 4). В результате были получены послойные данные об очагах РПЖ для всех препаратов.

На основе данных, полученных от радиолога и гистолога, с использованием современной архитектуры (DeepLabV3) обучали нейросеть определять наиболее вероятную область ракового образования. В качестве входных параметров использовали изображения МРТ

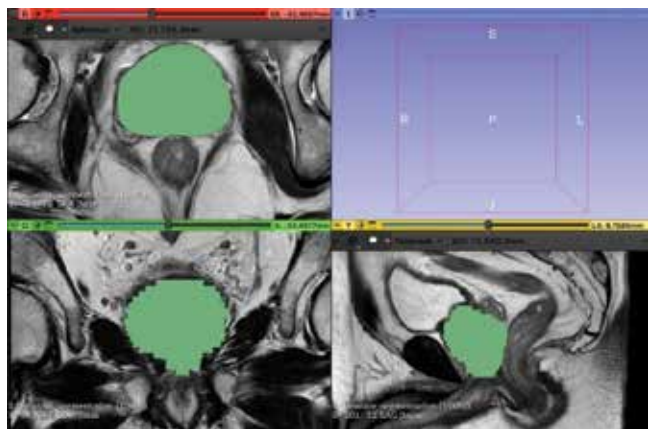


Рис. 1. Сегментация предстательной железы на T2-взвешенных изображениях
Fig. 1. Segmentation of the prostate on T2-weighted images

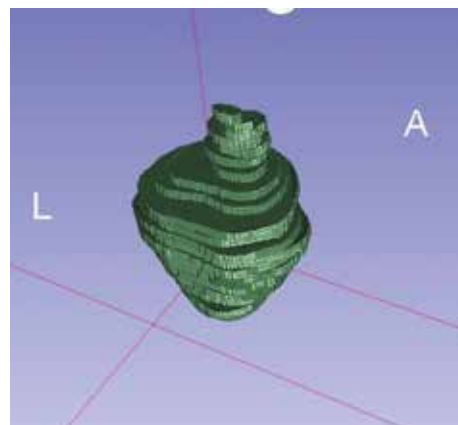


Рис. 2. 3D-модель предстательной железы
Fig. 2. 3D model of the prostate

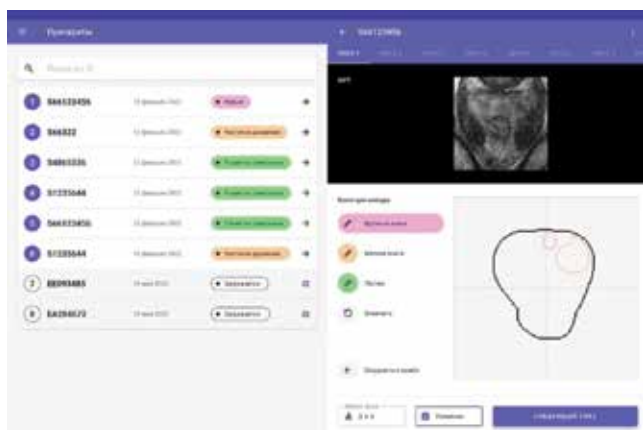


Рис. 3. Приложение «Цифровой инструмент разметки морфолога»
Fig. 3. “Morphologist’s digital mapping tool” application

(без контраста): T2, ADC, DWI, а в качестве правильных ответов — информацию о фактическом расположении и дифференцировке раковых образований из «Цифрового инструмента разметки морфолога».

Затем провели сравнительный анализ точности определения РПЖ опытным радиологом и альфа-версией нейросети. Использовали данные пациентов, не участвовавших в обучении нейросети. Для нашего алгоритма эти данные были новыми. Радиолог должен был указать крупные очаги раковых образований по всем доступным каналам мпМРТ, используя стандартный протокол исследования. Нейросеть же должна была указать область (размером $0,5 \times 0,5$ см) наиболее ве-



Рис. 4. Внесение в приложение данных об очагах раковых образований
Fig. 4. Adding data on cancer lesions to the application

роятного нахождения ракового образования. Как и в процессе обучения, нейросети были представлены 3 канала: T2, ADC, DWI (рис. 5).

По результатам валидации нейросеть корректно локализовала РПЖ в 78 % случаев, в то время как радиолог — в 55 %. В процессе сравнительного анализа также выявлена способность нейросети определять РПЖ в тех зонах предстательной железы, где радиолог не мог распознать никаких визуальных паттернов, указывающих на наличие РПЖ.

Обсуждение

Понятие ИИ объединяет программы, оснащенные интеллектуальным модулем, который позволяет им самостоятельно (т. е. без прямого контроля со стороны человека) обучаться новым действиям и адаптироваться под меняющиеся условия и задачи. Это свойство обеспечивается встроенными в интеллектуальный модуль алгоритмами машинного обучения [17].

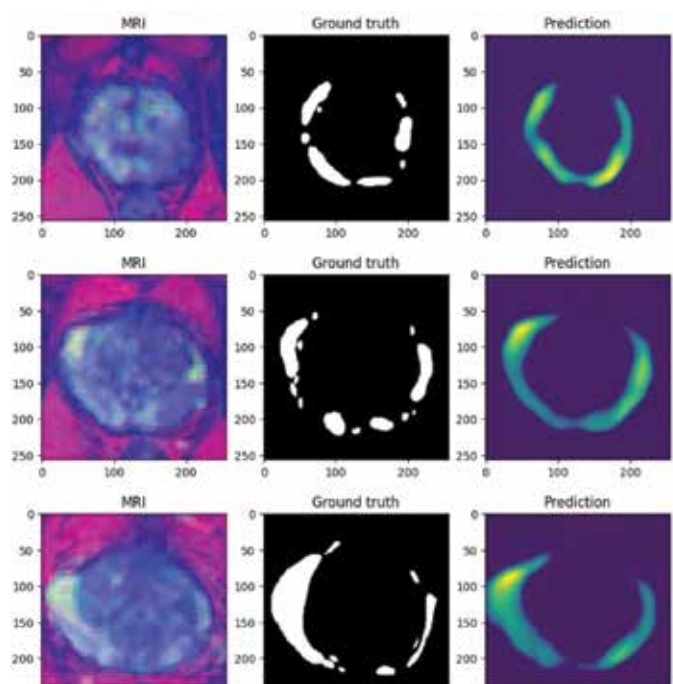


Рис. 5. Изображения магнитно-резонансной томографии, используемые для обучения нейросети
Fig. 5. Magnetic resonance images used for training of the neural network

Существует 3 подхода к обучению ИИ: символизм (основанный на символическом («человекочитаемом») методе), коннекционизм (на основе таких методов, как глубокое обучение или искусственная нейронная сеть) и байесовский подход (на основе теоремы Байеса) [18]. Коннекционизм предполагает, что когнитивные функции могут быть описаны сетями взаимосвязанных элементов, составляющих нейронную сеть. Каждая нейронная сеть содержит 3 слоя. Входной слой обрабатывает информацию, скрытый анализирует полученные данные, а выходной представляет полученную информацию в конечном виде [17, 19].

Технологии ИИ начинают играть важную клиническую роль в МРТ предстательной железы пациентов с РПЖ. Данной методике посвящено все больше исследований, в связи с чем в 2020 г. разработан контрольный список для работ по ИИ в медицинской визуализации, предназначенный для авторов и рецензентов [20]. Данный список подготовлен в соответствии с рекомендациями по составлению отчетов о диагностических исследованиях специально для решения задач применения ИИ в медицинской визуализации, включая классификацию, обнаружение, реконструкцию и оптимизацию рабочих процессов. Он состоит из 42 пунктов, позволяющих автору наилучшим образом представить исследование в данной области.

К 2022 г. в открытом доступе представлено 3369 результатов МРТ предстательной железы, полученных в период с 2003 по 2021 г. в Европе и США, в том числе для аппаратов 3 Тл ($n = 3018$; 89,6 %) и 1,5 Тл ($n = 296$; 8,8 %) [21]. В 346 (10,3 %) случаях сканировали с помощью эндоректальной катушки, а в 3023 (89,7 %) — с помощью поверхностных катушек с фазированной решеткой; 412 случаев собрано для анатомической сегментации, 3096 — для обнаружения/классификации РПЖ. Для 2240 случаев доступны контуры поражений, а в 56 случаях имеются совпадающие гистопатологические изображения. Также в 2620 случаях предусмотрено определение уровня простатического специфического антигена. Общий размер всех открытых наборов данных составляет примерно 253 Гб.

В исследованиях, посвященных возможностям ИИ в медицине, участвуют и корпорации, разрабатывающие технологии визуализации. Национальный институт здоровья США и компания NVIDIA в 2018 г. начали совместную разработку систем глубокого обучения в области неинвазивной и инвазивной визуализации. Научные разработки посвящены диагностике РПЖ на основе сегментации изображений мпМРТ и направлены на повышение точности оценки. Врачи-радиологи института проанализировали данные 465 мпМРТ из нескольких медицинских центров, где используются приборы различных производителей и разные протоколы МРТ. Исследователи пришли к выводу, что использование разработанной нейронной сети обес-

печивает производительность, аналогичную квалифицированным радиологам [22].

Основная проблема диагностики РПЖ — отсутствие неинвазивных инструментов, которые могли бы дифференцировать клинически значимый и незначимый РПЖ, что приводит к гипердиагностике и избыточному лечению. Эта и другие диагностические проблемы могут быть решены с помощью ИИ. Существует множество определений клинически значимого РПЖ: сумма баллов по шкале Глисона ≥ 6 или ≥ 7 в сочетании с различными клиническими факторами, включая пороговые значения простатического специфического антигена, наличие экстрапростатического распространения и процент положительных столбиков при биопсии [9]. В большинстве исследований РПЖ является клинически значимым при сумме баллов по шкале Глисона ≥ 7 [13]. ИИ может помочь улучшить обнаружение РПЖ среди доброкачественных процессов, а также сегментацию подозрительных очагов и нормальной анатомии на снимках МРТ для таких задач, как оценка объема или планирование биопсии или лечения [23]. Нейронные сети могут варьировать от двухклассовых (клинически значимый и незначимый РПЖ) до многоклассовых систем детекции поражений, таких как оценка по критериям Международного общества урологической патологии [24] или по шкале PI-RADS [25].

Проведено несколько проверочных исследований, определявших влияние ИИ на рабочий процесс рентгенолога. В недавнем межинституциональном исследовании S. Gaug и соавт. показано, что использование ИИ повышает специфичность в сочетании с категоризацией PI-RADS v.2, а также эффективность работы радиолога [26]. Индекс чувствительности к поражению для PI-RADS v.2 ≥ 3 составил 78 %. Y. Song и соавт., G.J.S. Litjens и соавт. продемонстрировали улучшенное выявление РПЖ и распознавание клинически значимого и незначимого РПЖ в сочетании с прогнозированием на основе PI-RADS v.2 [27, 28]. Одно из значимых продвижений в данной области — разработка в 2023 г. R. Yu и соавт. системы PI-RADS^{AI}. Авторы использовали деидентифицированные данные МРТ 1540 пациентов в 4 центрах, ранее не подвергавшихся биопсии. PI-RADS^{AI} — нейронная сеть, способная имитировать диагностические возможности опытных радиологов для детекции РПЖ при МРТ. Во время тестирования данная нейросеть выявила 87,2 % (628/720) целевых поражений. В парном тесте PI-RADS^{AI} превзошла результаты 5 (45,5 %) из 11 и сравнялась с результатами 3 (27,3 %) из 11 радиологов в постановке клинически значимого диагноза РПЖ [29].

S.A. Harmon и соавт. оценили алгоритмы ИИ, разработанные для обнаружения РПЖ с помощью мпМРТ. Несмотря на множество различий в извлечении признаков, методах МРТ и группах наблюдения, резуль-

таты исследования демонстрируют высокий уровень обнаружения: 75–80 % и более, что находится в пределах сообщаемой производительности радиолога [30].

Р. Сао и соавт. при сквозном обучении нейросети, имитирующей стандартный процесс чтения рентгенологом данных мпМРТ, основывались на сочетании различных результатов визуализации подкомпонентов мпМРТ. Нейросеть достигла чувствительности обнаружения подтвержденных гистопатологией индексных поражений и клинически значимых поражений 89,7 и 87,9 % соответственно при 1 ложноположительном результате, что всего на 3,4 и 1,5 % ниже, чем у опытных радиологов, использующих PI-RADS v.2 [31].

В настоящее время ИИ интегрируется в клиническую практику для поддержки диагнозов, помощи в принятии терапевтических решений и прогнозирования результатов лечения пациентов [32]. Также технологии ИИ могут быть использованы в исследовательской работе в качестве систем сортировки пациентов, выявления закономерностей, переноса и группировки по клиническим признакам [33]. Тем не менее также важно учитывать, что алгоритмы глубокого обучения еще недостаточно развиты для клинического использования без надзора рентгенолога. При этом во многих исследованиях отсутствует внешняя проверка, поэтому неясно, как модели будут работать с новыми данными [34].

Автоматизация рабочего процесса диагностики РПЖ с использованием мпМРТ, начиная от оценки качества и заканчивая характеристикой злокачественных новообразований, необходима из-за ее субъективного и трудоемкого характера. Интеграция передовых

методов ИИ в клиническую практику может улучшить точность диагностики. Чтобы сделать системы ИИ более практичными и применимыми в клиническом использовании, будущая работа должна быть сосредоточена на более крупных и разнообразных наборах данных, стандартизированных протоколах и форматах отчетности, включая передовые методы обучения и достижения лучшей интерпретируемости получаемых моделей.

Заключение

В последнее время наблюдается всплеск научного интереса к вопросам применения ИИ в медицинской визуализации в связи с быстрым прогрессом в машинном и глубоком обучении. Основная цель использования инструментов ИИ при визуализации РПЖ – помощь врачам в принятии точных решений в процессе диагностики. Для этого хорошо подходит мпМРТ предстательной железы, поскольку она широко применяется для обнаружения поражений в соответствии с тенденциями использования таргетной биопсии и аблационной терапии РПЖ, а также для улучшения результатов радикального хирургического лечения пациентов. Обучение нейросети без участия рентгенолога, примененное в настоящем исследовании, является принципиально новым подходом, позволяющим нивелировать опыт и квалификацию специалиста в интерпретации получаемых изображений мпМРТ. В ближайшем будущем ИИ значительно повысит производительность и улучшит рабочий процесс диагностики РПЖ за счет уменьшения различий в качестве МРТ на этапах обработки и получении заключений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология 2021;23(2):211–47. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200959
2. Воронина Е.С., Фомкин Р.Н., Бучарская А.Б. и др. Тканевая экспрессия аутофагического маркера LC3B как потенциальный биомаркер рецидива рака предстательной железы после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (пилотное исследование). Онкоурология 2023;19(2):47–55. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-47-55
3. Voronina E.S., Fomkin R.N., Bucharskaya A.B. et al. Tissue expression of LC3B autophagy marker as a potential biomarker of prostate cancer recurrence after treatment with high-intensity focused ultrasound (pilot study). Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(2):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-47-55
4. Thomas M., Murali S., Simpson B.S.S. et al. Use of artificial intelligence in the detection of primary prostate cancer in multiparametric MRI with its clinical outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2023;13(8):e074009. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074009
5. Kasivivanathan V., Ranniko A.S., Borghi M. et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. N Engl J Med 2018;378(19):1767–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993
6. Brown L.C., Ahmed H.U., Faria R. et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. Health Technol Assess 2018;22(39):1–176. DOI: 10.3310/hta22390
7. Zhen L., Liu X., Yegang C. et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging for diagnosing prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2019;19(1):1244. DOI: 10.1186/s12885-019-6434-2
8. Richenberg J., Løgager V., Panebianco V. et al. The primacy of multiparametric MRI in men with suspected prostate cancer. Eur Radiol 2019;29(12):6940–52. DOI: 10.1007/s00330-019-06166-z
9. Van der Leest M., Cornel E., Israël B. et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. Eur Urol 2019;75(4):570–8. DOI: 10.1016/j.euro.2018.11.023

9. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
10. Stabile A., Giganti F., Rosenkrantz A.B. et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. *Nat Rev Urol* 2020;17(1):41–61. DOI: 10.1038/s41585-019-0212-4
11. Rosenkrantz A.B., Ayoola A., Hoffman D. et al. The learning curve in prostate MRI interpretation: self-directed learning *versus* continual reader feedback. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(3):W92–100. DOI: 10.2214/AJR.16.16876
12. Тальшинский А.Э., Гулиев Б.Г., Камышанская И.Г. и др. Анализ подходов к глубокому обучению для автоматизированного выделения и сегментации предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология* 2023;19(2):101–10. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-101-110
12. Talyshinskii A.E., Guliev B.G., Kamyshanskaya I.G. et al. Analysis of deep learning approaches for automated prostate segmentation: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(2):101–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-101-110
13. Belue M.J., Turkbey B. Tasks for artificial intelligence in prostate MRI. *Eur Radiol Exp* 2022;6(1):33. DOI: 10.1186/s41747-022-00287-9
14. Urinary and male genital tumours. WHO Classification of Tumors. 5th edn. Vol. 8. 2022.
15. TNM classification of malignant tumours. 8th edn. 2017.
16. Gladell P., Paner M.D., John R. et al. Protocol for the examination of radical prostatectomy specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. Version: 4.2.0.1. 2021.
17. Шамхалова К.К., Меринов Д.С., Артемов А.В., Гурбанов Ш.Ш. Искусственный интеллект и нейронные сети в урологии. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(2):32–7. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-2-32-37
17. Shchamkhalova K.K., Merinov D.S., Artemov A.V., Gurbanov Sh.Sh. Artificial intelligence and neural networks in urology. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(2):32–7. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-2-32-37
18. Lee J.G., Jun S., Cho Y.W. et al. Deep learning in medical imaging: general overview. *Korean J Radiol* 2017;18(4):570–84. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.570
19. Степанов П.П. Искусственные нейронные сети. Молодой ученый 2017;138(4):185–7.
19. Stepanov P.P. Artificial neural networks. *Molodoy uchenyy = Young Scientist* 2017;138(4):185–7. (In Russ.).
20. Mongan J., Moy L., Kahn C.E.Jr. Checklist for artificial intelligence in medical imaging (CLAIM): a guide for authors and reviewers. *Radiol Artif Intell* 2020;2(2):e200029. DOI: 10.1148/ryai.2020200029
21. Sunoqrot M.R.S., Saha A., Hosseinzadeh M. et al. Artificial intelligence for prostate MRI: open datasets, available applications, and grand challenges. *Eur Radiol Exp* 2022;6(1):35. DOI: 10.1186/s41747-022-00288-8
22. Попов Г.В., Чуб А.А., Лернер Ю.В. и др. Искусственный интеллект в диагностике рака предстательной железы. *Архив патологии* 2021;83(2):38–45. DOI: 10.17116/patol20218302138
22. Popov G.V., Chub A.A., Lerner Yu.V. et al. Artificial intelligence in the diagnosis of prostate cancer. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2021;83(2):38–45. (In Russ.). DOI: 10.1186/s41747-022-00288-8
23. Giganti F., Lindner S., Piper J.W. et al. Multiparametric prostate MRI quality assessment using a semi-automated PI-QUAL software program. *Eur Radiol Exp* 2021;5(1):48. DOI: 10.1186/s41747-021-00245-x
24. Van Leenders G.J.L.H., van der Kwast T.H., Grignon D.J. et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020;44(8):e87–99. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001497
25. Le M.H., Chen J., Wang L. et al. Automated diagnosis of prostate cancer in multi-parametric MRI based on multimodal convolutional neural networks. *Phys Med Biol* 2017;62(16):6497–514. DOI: 10.1088/1361-6560/aa7731
26. Gaur S., Lay N., Harmon S.A. et al. Can computer-aided diagnosis assist in the identification of prostate cancer on prostate MRI? A multi-center, multi-reader investigation. *Oncotarget* 2018;9(73):33804–17. DOI: 10.18632/oncotarget.26100
27. Song Y., Zhang Y.D., Yan X. et al. Computer-aided diagnosis of prostate cancer using a deep convolutional neural network from multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging* 2018;48(6):1570–7. DOI: 10.1002/jmri.26047
28. Litjens G.J.S., Barentsz J.O., Karssemeijer N., Huisman H.J. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. *Eur Radiol* 2015;25(11):3187–99. DOI: 10.1007/s00330-015-3743-y
29. Yu R., Jiang K.W., Bao J. et al. PI-RADS^{AI}: introducing a new human-in-the-loop AI model for prostate cancer diagnosis based on MRI. *Br J Cancer* 2023;128(6):1019–29. DOI: 10.1038/s41416-022-02137-2
30. Harmon S.A., Tuncer S., Sanford T. et al. Artificial intelligence at the intersection of pathology and radiology in prostate cancer. *Diagn Interv Radiol* 2019;25(3):183–8. DOI: 10.5152/dir.2019.19125
31. 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
32. Briganti G., Le Moine O. Artificial intelligence in medicine: today and tomorrow. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:27. DOI: 10.3389/fmed.2020.00027
33. Syer T., Mehta P., Antonelli M. et al. Artificial intelligence compared to radiologists for the initial diagnosis of prostate cancer on magnetic resonance imaging: a systematic review and recommendations for future studies. *Cancers (Basel)* 2021;13(13):3318. DOI: 10.3390/cancers13133318
34. Bulten W., Kartasalo K., Chen P.C. et al. Artificial intelligence for diagnosis and Gleason grading of prostate cancer: the PANDA challenge. *Nat Med* 2022;28(1):154–63. DOI: 10.1038/s41591-021-01620-2

Вклад авторов

И.А. Абойан: разработка дизайна, редактирование статьи;
В.А. Редькин, М.Г. Назарук, А.С. Поляков, С.М. Пакус, С.И. Лемешко, А.В. Хасигов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: developing the article design, article editing;

V.A. Redkin, M.G. Nazaruk, A.S. Polyakov, S.M. Pakus, S.I. Lemeshko, A.V. Khasigov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Абоян / I.A. Aboyan: <https://orcid.org/0000-0002-2798-368X>

А.С. Поляков / A.S. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0007-9589-5458>

С.М. Пакус / S.M. Pakus: <https://orcid.org/0000-0001-6468-5983>

С.И. Лемешко / S.I. Lemeshko: <https://orcid.org/0009-0003-0431-7902>

А.В. Хасигов / A.V. Khasigov: <https://orcid.org/0000-0003-1103-4532>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье» в г. Ростове-на-Дону.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Clinical and Diagnostic Center “Zdorovie” in Rostov-on-Don.

Статья поступила: 27.02.2024. **Принята к публикации:** 27.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 27.02.2024. **Accepted for publication:** 27.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Сравнение эффективности лучевого и хирургического методов лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива

С.Н. Новиков¹, Е.Е. Самарцева^{1,2}, Р.В. Новиков^{1,3}, А.К. Носов¹, С.А. Проценко¹, Н.Н. Бувич¹, С.Б. Петров^{1,4}, Н.Д. Ильин¹, Ю.О. Мережко¹, Ф.Е. Антипов¹, С.В. Канаев¹

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Киричная, 41;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Сергей Николаевич Новиков krokon@mail.ru

Цель исследования – провести сравнительный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого и очень высокого риска рецидива (ВОВРР), получавших комбинированное лечение на основе хирургических или лучевых терапевтических подходов.

Материалы и методы. С 2012 по 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) было выполнено 2 проспективных исследования. У 138 больных РПЖ ВОВРР (средний возраст 63,1 ± 6,6 года, медиана периода наблюдения 28,7 (12,4; 45,6) мес) проводился сравнительный анализ эффективности радикальной простатэктомии с расширенной лимфодиссекцией в комбинации с неoadъювантной химиогормональной терапией и без таковой. В параллельном независимом проспективном исследовании у 220 больных РПЖ ВОВРР (средний возраст 66,7 ± 6,5 года, медиана периода наблюдения 61,3 (49,1; 82,3) мес) оценивалась эффективность сочетанной лучевой терапии на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ) – выполнялось облучение тазовых лимфатических узлов и предстательной железы в режиме стандартного фракционирования дозы (до суммарной очаговой дозы 46–50 Гр) с последующим проведением дополнительного облучения предстательной железы с помощью брахитерапии или стереотаксической лучевой терапии.

Результаты. В группе больных, получавших хирургическое лечение, актуальная 5-летняя выживаемость без признаков биохимического рецидива составила 35,7–44,2 % и оказалась статистически значимо ниже таковой после сочетанной лучевой терапии с АДТ – 67,1 % ($p < 0,0001$, *log-rank*-тест). Общая 5-летняя выживаемость в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила 88–90 % ($p = 0,84$, *log-rank*-тест).

Заключение. У больных местно-распространенным РПЖ ВОВРР использование сочетанной лучевой терапии в комбинации с АДТ обеспечивает достоверное увеличение выживаемости без признаков биохимического рецидива по сравнению с больными, которым выполнялась простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией, в том числе в тех случаях, когда она сочеталась с неoadъювантной АДТ или химиогормональной терапией.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, радикальная простатэктомия, выживаемость

Для цитирования: Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Новиков Р.В. и др. Сравнение эффективности лучевого и хирургического методов лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива. Онкоурология 2024;20(2):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54>

Comparison of the effectiveness of radiation and surgical treatment methods in high and very high risk prostate cancer

S.N. Novikov¹, E.E. Samartseva^{1,2}, R.V. Novikov^{1,3}, A.K. Nosov¹, S.A. Protsenko¹, N.N. Buevich¹, S.B. Petrov^{1,4}, N.D. Ilyin¹, Yu.O. Merezko¹, F.E. Antipov¹, S.V. Kanaev¹

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

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Novikov krokon@mail.ru

Aim. To perform comparative analysis of overall and recurrence-free survival in patients with prostate cancer (PCa) of high and very high risk (HVHR) receiving combination treatment based on surgical or radiation therapy.

Materials and methods. Between 2012 and 2022 at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg), 2 prospective studies were performed. In 138 patients with HVHR PCa (mean age 63.1 ± 6.6 years, median follow-up 28.7 (12.4; 45.6) months), comparative analysis of the effectiveness of radical prostatectomy with extended lymph node dissection in combination with neoadjuvant chemohormonal therapy or without it was performed. In the parallel independent prospective study, in 220 patients with HVHR PCa (mean age 66.7 ± 6.5 years, median follow-up 61.3 (49.1; 82.3) months), the effectiveness of combination radiation therapy with simultaneous androgen deprivation therapy (ADT) was evaluated: pelvic lymph nodes and prostate were irradiated in accordance with the standard dose fractionation (total focal dose 46–50 Gy) with subsequent additional prostate irradiation using brachytherapy or stereotactic radiotherapy.

Results. In the patient group receiving surgical treatment, actuarial 5-year survival without the signs of biochemical recurrence was 35.7–44.2 % which was significantly lower than 67.1 % in the group receiving radiotherapy with ADT ($p < 0.0001$, *log-rank* test). Five-year overall survival did not significantly differ between the compared groups and amounted to 88–90 % ($p = 0.84$, *log-rank* test).

Conclusion. In patients with locally advanced HVHR PCa, radiotherapy in combination with ADT leads to significant increase in biochemical recurrence-free survival compared to patients who underwent prostatectomy with extended lymph node dissection including cases where surgery was combined with neoadjuvant ADT or chemohormonal therapy.

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, radical prostatectomy, survival

For citation: Novikov S.N., Samartseva E.E., Novikov R.V. et al. Comparison of the effectiveness of radiation and surgical treatment methods in high and very high risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):44–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54>

Введение

У больных раком предстательной железы (РПЖ) низкого и промежуточного риска возникновения рецидива результаты многоцентровых проспективных рандомизированных исследований указывают на сопоставимую высокую эффективность лучевых и хирургических методов лечения, обеспечивающих достижение 93–94 % выживаемости без прогрессирования заболевания и 99 % 5–10-летней опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) [1, 2]. Таким образом, при необходимости проведения противоопухолевой терапии у этой категории больных РПЖ выбор оптимального метода лечения определяется в основном спектром возможных осложнений [1].

У пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ группы высокого и очень высокого риска рецидива (ВОВРР) необходимость проведения активной противоопухолевой терапии не вызывает сомнений. На протяжении длительного времени андрогендепривационная терапия (АДТ) рассматривалась в качестве основного метода лечения этих больных, однако результаты многоцентровых проспективных рандомизированных исследований показали достоверное и значительное повышение общей выживаемости и ОСВ больных РПЖ ВОВРР при комбинации АДТ с дистан-

ционной лучевой терапией (ДЛТ) [3–5], что позволило рассматривать эту опцию в качестве терапевтического стандарта.

Вместе с тем совершенствование технологий хирургического лечения, внедрение в клиническую практику метода расширенной тазовой лимфодиссекции позволили существенно расширить показания к выполнению радикальной простатэктомии (РПЭ) с расширенной лимфодиссекцией (РЛД) у больных РПЖ ВОВРР. Результаты некоторых ретроспективных исследований, основанных на анализе больших медицинских баз данных, подтвердили высокую эффективность хирургических методов лечения РПЖ ВОВРР, которая в ряде случаев превосходила возможности стандартной ДЛТ РПЖ [6, 7]. С другой стороны, в последнее десятилетие появились сообщения о том, что проведение сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с облучением тазовых лимфатических узлов и подведением высокой дополнительной дозы (boost) к пораженной предстательной железе, выполняемой на фоне АДТ, обеспечивает наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости и ОСВ, которые достоверно превосходили возможности оперативного лечения [8–10].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют данные проспективных рандомизированных многоцент-

ровых исследований, посвященных сравнению возможностей лучевых и хирургических методов лечения РПЖ ВОВРР. В связи с этим особое значение приобретают результаты независимых проспективных исследований, оценивающих возможности различных подходов к лечению больных этой сложной категории.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) в течение последнего десятилетия было выполнено 2 независимых проспективных исследования, посвященных вопросам хирургического и лучевого лечения РПЖ ВОВРР. Мы предполагаем, что сравнительный анализ полученных результатов может помочь в решении важной клинической задачи – установления стандартов лечения больных этой сложной категории.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа показателей общей и безрецидивной выживаемости больных РПЖ ВОВРР, получавших комбинированное лечение на основе хирургических или лучевых терапевтических подходов.

Первичной конечной точкой исследования была определена 5-летняя безрецидивная выживаемость, вторичной – 5-летняя общая выживаемость пациентов с РПЖ ВОВРР.

Материалы и методы

В период с июля 2012 г. по август 2019 г. в онкоурологическом и радиотерапевтическом отделениях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось 2 проспективных исследования, посвященных изучению эффективности хирургических и лучевых методов лечения РПЖ ВОВРР со схожими критериями включения и независимым набором пациентов. Определение группы риска РПЖ осуществляли в соответствии с классификацией Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [11]. В оба исследования включались больные РПЖ ВОВРР хотя бы с одним из следующих признаков: уровень простатического специфического антигена (ПСА) >20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона не менее 8, клиническая стадия Т3а и выше, наличие клинических признаков или морфологического подтверждения поражения регионарных лимфатических узлов.

В группу хирургического лечения вошли 138 пациентов с РПЖ ВОВРР, включенные в исследование, посвященное оценке влияния неoadъювантной химиогормонотерапии и гормонального лечения на показатели общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости (исследование № 1) [12, 13]. Всем больным выполнялась лапароскопическая РПЭ без нервосбережения с РЛД. Данная группа включала 3 подгруппы:

- в 1-й подгруппе выполнялось оперативное лечение в объеме РПЭ с РЛД ($n = 46$);
- во 2-й подгруппе проводилась неoadъювантная химиогормональная терапия (препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 нед (6 циклов) в соче-

тании с введением антагониста гонадотропин релизинг-гормона дегареликса (первое введение 240 мг, последующие – 80 мг) с последующим хирургическим лечением (РПЭ с РЛД) ($n = 46$);

- в 3-й подгруппе выполнялась неoadъювантная АДТ с последующей РПЭ с РЛД ($n = 46$).

С учетом отсутствия значимых различий в показателях эффективности радикального хирургического лечения в подгруппах все пациенты были объединены в одну когорту.

Оперативное лечение всех больных осуществлялось врачами хирургического отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, имеющими достаточный опыт выполнения лапароскопических простатэктомий. При проведении неoadъювантной лекарственной терапии РПЭ с РЛД выполнялась через 3–6 нед после окончания запланированного лечения (6 циклов неoadъювантной химиогормональной терапии или АДТ). Основными конечными точками исследования являлись общая и безрецидивная выживаемость. Критерием биохимического рецидива заболевания было повышение уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл в 2 и более последовательных измерениях.

Основной задачей исследования № 2 («радиотерапевтического»), в которое вошли 220 больных РПЖ ВОВРР, была оценка эффективности и безопасности комбинированного лечения, которое включало АДТ, начинавшуюся за 1–2 мес до проведения СЛТ и продолжавшуюся 12–18 мес (в среднем 14,6 мес) после завершения облучения. При этом программа лучевого лечения состояла из 2 этапов. На 1-м этапе выполнялась конформная ДЛТ на линейных ускорителях Novalis Tx или TrueBeam (Varian, США) с энергией тормозного рентгеновского излучения от 6 до 18 МэВ. На этом этапе осуществлялось облучение тазовых лимфатических узлов и предстательной железы с семенными пузырьками в режиме классического фракционирования дозы – 23–25 фракций по 2 Гр каждая. На 2-м этапе через 2–3 нед после завершения ДЛТ проводилось дополнительное облучение предстательной железы и проксимальной половины семенных пузырьков (boost) с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы на аппарате MicroSelectron (¹⁹²Ir в режиме 2 сеансов по 10 Гр или 1 сеанса 15 Гр ($n = 1169$)). Следует отметить, что с мая 2015 г. в клиническую практику отделения был внедрен метод подведения boost с помощью стереотаксической лучевой терапии (в режиме 3 фракций по 7 Гр), который был использован у 51 больного. В последующем нами проводился сравнительный анализ результатов брахитерапии высокой мощности дозы и стереотаксической лучевой терапии в качестве методов дополнительного облучения предстательной железы, который не показал статистически значимых различий в показателях 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах [14, 15].

В соответствии с отечественными и международными рекомендациями основным критерием биохимического рецидива РПЖ после комбинированного лечения является увеличение уровня ПСА >2 нг/мл выше его минимального значения, зарегистрированного после завершения лечения.

Таким образом, сравнительный анализ результатов «хирургического» и «лучевого» лечения РПЖ ВОВРР проведен у 358 больных, которые получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2012 по 2019 г.

Обращают на себя внимание ощутимые различия в сроках наблюдения за больными в проведенных исследованиях: в исследовании № 1 медиана времени наблюдения составила 28,7 (12,4; 45,6) мес, в исследовании № 2 – 61,3 (49,1; 82,3) мес.

Подробная характеристика больных, включенных в сравнительный анализ, представлена в табл. 1.

Методы статистической обработки данных. Для статистического анализа полученных в ходе исследования данных последние были внесены в базу, сформированную на основе программного обеспечения Excel. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SAS 9.4. Для сравнительного анализа качественных параметров использовали χ^2 -критерий. Для количественных данных проводили проверку нормальности с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних величин \pm стандартное отклонение (σ), а показатели, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы и квартилей. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t-Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Различия рассматривали как значимые при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики больных, включенных в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients included in the study

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 358) All patients (n = 358)	Сочетанная лучевая терапия (n = 220) Combined radiotherapy (n = 220)	Радикальная простатэктомия (n = 138) Radical prostatectomy (n = 138)	p
Возраст, среднее значение \pm стандартное отклонение, лет Age, mean \pm standard deviation, years	64,8 \pm 6,6	66,7 \pm 6,5	63,1 \pm 6,6	0,0001
Категория cT, n (%): cT category, n (%):				0,36
cT2a	6 (1,7)	6 (2,7)	0	
cT2b	13 (3,7)	9 (4,0)	4 (2,9)	
cT2c	80 (22,4)	48 (21,9)	32 (23,1)	
cT3a	128 (35,7)	69 (31,4)	59 (42,8)	
cT3b	129 (36,0)	88 (40,0)	41 (29,8)	
cT4a	2 (0,5)	0	2 (1,4)	
Категория cN1, n (%) cN1 category, n (%)	76 (21,2)	51 (23,1)	20 (14,5)	0,098
Категория M0, n (%) M0 category, n (%)	358 (100)	220 (100)	138 (100)	–
Медиана уровня общего простатического специфического антигена (Q25; Q75), нг/мл Median prostate-specific antigen level (Q25; Q75), ng/mL	22,4 (10,8; 40,5)	21,0 (10,1; 40,5)	21,0 (12,8; 32,0)	0,39
Степень дифференцировки по ISUP, n (%): ISUP differentiation grade, n (%):				0,07
1	50 (13,9)	42 (19,1)	14 (10,1)	
2	64 (17,9)	42 (19,1)	18 (13,0)	
3	70 (19,6)	34 (15,5)	28 (20,3)	
4	132 (36,8)	84 (38,1)	55 (39,9)	
5	42 (11,8)	18 (8,2)	23 (16,7)	

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

Общую и безрецидивную выживаемость анализировали по методу Каплана–Майера с построением графиков кривых выживаемости. Для сравнения групп применяли *log-rank*-тест.

Результаты

Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных РПЖ ВОВРР представлены на рис. 1, 2. Обращает на себя внимание достоверно более высокий показатель 5-летней выживаемости без признаков биохимического рецидива у больных, получавших СЛТ на фоне АДТ (72,2 %), по сравнению с пациентами, которым выполнялось хирургическое лечение, в том числе в комбинации с АДТ или химиогормональной терапией (37,8 %) (см. рис. 2).

Медиана времени до наступления рецидива оказалась существенно больше у больных, получавших лучевое лечение, – 30,7 (18,2; 48,1) мес, по сравнению с прооперированными пациентами – 11,8 (3,0; 21,2) мес. Принимая во внимание существенное влияние АДТ на время установления биохимического рецидива у больных, получавших комбинированное лечение с адъювантной АДТ, нами был рассчитан скорректированный показатель медианы до возникновения рецидива, который, в отличие от стандартного показателя, рассчитывался как время от момента окончания адъювантного лечения до момента выявления биохимического рецидива РПЖ. В соответствии с получен-

ными данными скорректированная медиана времени до возникновения рецидива в группе СЛТ составила 16,1 мес. Различия с группой хирургического лечения по-прежнему статистически значимы ($p < 0,01$).

При этом следует отметить, что общая 5-летняя выживаемость в группах существенно не различалась и составила 88–90 %. Сравнение показателей ОСВ не проводилось в связи с единичными случаями смерти больных от РПЖ в течение первых 5 лет наблюдения после завершения противоопухолевого лечения.

Сравнительный анализ однородности групп по основным факторам риска возникновения рецидива показал отсутствие статистически значимых различий по всем факторам, за исключением возраста. Средний возраст пациентов группы хирургического лечения составил 63,1 (43; 75) года, больные, получавшие лучевое лечение, оказались на 3 года старше – 66,7 (48; 83) года (по критерию Манна–Уитни различия статистически значимы – $p < 0,0001$). В связи с этим для выравнивания групп по всем факторам риска сформирована выборка больных, получавших СЛТ, из которой были исключены 44 пациента в возрасте старше 75 лет, находящиеся в ремиссии на момент обследования.

Таким образом, повторный сравнительный анализ показателей выживаемости осуществляли в группе 314 больных РПЖ ВОВРР (табл. 2): 176 (56,0 %) пациентов, получившие лечение методом СЛТ в комбинации с АДТ, и 138 (44,0 %) пациентов, которым выполнялось



Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, получавших комбинированное лечение, включавшее радикальную простатэктомию с расширенной лимфодиссекцией (группа 1) или сочетанную лучевую терапию (группа 2)
Fig. 1. Overall survival of patients receiving combination therapy consisting of radical prostatectomy with extended lymph node dissection (group 1) or combined radiotherapy (group 2)



Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов, получавших комбинированное лечение, включавшее радикальную простатэктомию с расширенной лимфодиссекцией (группа 1) или сочетанную лучевую терапию (группа 2)
Fig. 2. Recurrence-free survival of patients receiving combination therapy consisting of radical prostatectomy with extended lymph node dissection (group 1) or combined radiotherapy (group 2)

Таблица 2. Клинические и демографические характеристики больных, включенных в сравнительный анализ групп, выровненных по возрасту
 Table 2. Clinical and demographic characteristics of the patients included in the comparative group analysis matched by age

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 314) All patients (n = 314)	Сочетанная лучевая терапия (n = 176) Combined radiotherapy (n = 176)	Радикальная простат- эктомия (n = 138) Radical prostatectomy (n = 138)	p
Возраст, среднее значение ± стандартное отклонение, лет Age, mean ± standard deviation, years	63,8 ± 6,5	64,1 ± 6,4	63,1 ± 6,6	0,12
Категория сТ, n (%): cT category, n (%):				
сТ2a	0	0	0	0,36
сТ2b	13 (4,1)	9 (5,1)	4 (2,9)	
сТ2c	70 (22,3)	38 (21,6)	32 (23,1)	
сТ3a	113 (36,0)	54 (30,7)	59 (42,8)	
сТ3b	116 (37,0)	75 (42,6)	41 (29,8)	
сТ4a	2 (0,6)	0	2 (1,4)	
Категория cN1, n (%) cN1 category, n (%)	61 (19,4)	41 (23,3)	20 (14,5)	0,098
Категория M0, n (%) M0 category, n (%)	314 (100)	176 (100)	138 (100)	—
Медиана уровня общего простатического специфического антигена (Q25; Q75), нг/мл Median prostate-specific antigen level (Q25; Q75), ng/mL	20,9 (11,8; 37,0)	20,0 (10,4; 40,5)	21,0 (12,8; 32,0)	0,39
Степень дифференцировки по ISUP, n (%): ISUP differentiation grade, n (%):				
1	42 (13,4)	28 (16,0)	14 (10,1)	0,07
2	50 (16,0)	32 (18,1)	18 (13,0)	
3	52 (16,5)	24 (13,7)	28 (20,3)	
4	129 (41,1)	74 (42,0)	55 (39,9)	
5	41 (13,0)	18 (10,2)	23 (16,7)	

хирургическое лечение в комбинации с неoadъювантной химиогормональной терапией/АДТ или без таковой.

По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: в группе СЛТ клиническая категория сТ2b установлена в 9 (5,1 %) случаях, сТ2c – в 38 (21,6 %), сТ3a – в 54 (30,7 %), сТ3b – в 75 (42,6 %), категория сТ4a не определялась ни в одном случае. В группе хирургического лечения распределение по стадиям было следующим: сТ2b – у 4 (2,9 %), сТ2c – у 32 (23,1 %), сТ3a – у 59 (42,8 %), сТ3b – у 41 (29,8 %), сТ4a – у 2 (1,4 %) больных. Группы лучевой и хирургического лечения не отличались по локальной распространенности РПЖ ($p = 0,36$, критерий Манна–Уитни).

Местно-распространенная форма заболевания в группе лучевой терапии определялась у 41 (23,3 %) пациента, в группе РПЭ с РЛД – у 20 (14,5 %). С помощью критерия Манна–Уитни подтверждена однородность групп по статусу регионарных лимфатических узлов (N-статусу) ($p = 0,098$). Ни у одного больного, включенного в оба исследования, не выявлялись признаки метастатического поражения скелета и/или наличия других отдаленных метастазов.

Медиана значений общего ПСА при постановке диагноза в группе пациентов, получавших лучевую терапию, составила 20,0 (10,4; 40,5) нг/мл, в группе хирургического лечения – 21,0 (12,8; 32,0) нг/мл. Сравнимые группы были однородны по уровню ПСА ($p = 0,39$).

Распределение больных по группам согласно гистологической классификации опухолей предстательной железы Международного общества урологических патологов (International Society of Urologists, ISUP) было представлено следующим образом: группа 1 (3 + 3 балла по шкале Глисона) у больных, получавших СЛТ, определялась в 28 (16,0 %), РПЭ с РЛД – в 14 (10,1 %) случаях; группа 2 (3 + 4 балла по шкале Глисона) – в 32 (18,1 %) и 18 (13,0); группа 3 (4 + 3 балла по шкале Глисона) – в 24 (13,7 %) и 28 (20,3 %); группа 4 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3 балла по шкале Глисона) – в 74 (42,0 %) и 55 (39,9 %); группа 5 (4 + 5, 5 + 4, 5 + 5 баллов по шкале Глисона) – в 18 (10,2 %) и 23 (16,7 %) случаях соответственно. Статистический анализ с использованием критерия Манна–Уитни подтвердил отсутствие статистически значимых различий между



Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группах (выровненных по возрасту) пациентов, которым выполнялась радикальная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией (группа 1) или сочетанная лучевая терапия (группа 2)

Fig. 3. Recurrence-free survival in groups of (age-matched) patients who underwent radical prostatectomy with extended lymph node dissection (group 1) or combined radiotherapy (group 2)

больными, получавшими СЛТ, и прооперированными пациентами по биологической агрессивности опухоли в соответствии с классификацией ISUP ($p = 0,07$).

Следует отметить, что распределение больных в соответствии с факторами риска возникновения рецидива NCCN [11] также продемонстрировало сопоставимость сравниваемых групп: ВОВРР отмечался у больных, получавших СЛТ, в 50,9 и 49,1 %, РПЭ с РЛД – в 50,7 и 49,3 % случаев соответственно ($p = 0,4$).

При проведении сравнительного анализа показателей выживаемости в указанных группах рецидив РПЖ в группе СЛТ выявлен у 58 (32,9 %) из 176 пациентов. Рецидив заболевания в группе хирургического лечения за период наблюдения выявлен у 59 (42,7 %) больных. Актуальная 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе лучевой терапии составила 68,2 %, в группе прооперированных больных, как указывалось ранее, – 37,8 % (рис. 3). Установленные различия по показателю безрецидивной выживаемости оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$, log-rank-тест).

При анализе 5-летней общей выживаемости статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,84$). Как уже указывалось, в связи с единичными случаями смерти больных от РПЖ в течение первых 5 лет наблюдения сравнение ОСВ не проводилось.

Обсуждение

Проведенный сравнительный анализ результатов 2 проспективных исследований, посвященных изучению возможностей хирургического, в том числе с добавлением неoadьювантной АДТ или химиогормональной терапии, и лучевого, основанного на СЛТ в комбинации с АДТ, лечения РПЖ ВОВРР, показал статистически значимое увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости у больных, получавших СЛТ и АДТ. При этом указанные различия отмечались как в общей группе больных РПЖ ВОВРР, так и в скорректированной по возрасту выборке, когда из группы лучевого лечения были исключены 44 пациента в возрасте старше 75 лет, находящиеся в ремиссии. Кроме этого, следует отметить значительные (в 2,6 раза) различия между облученными и прооперированными пациентами в продолжительности времени до наступления рецидива. Однако указанные различия в показателях безрецидивной выживаемости не привели к статистически значимым различиям в показателях 5-летней общей выживаемости больных и сопровождались низкой частотой смерти от РПЖ в обеих группах.

Полученные результаты можно в определенной степени расценивать как неожиданные, так как несколько крупных ретроспективных анализов базы данных «течения, распространенности и исходов злокачественных новообразований», США (SEER) показали достоверное увеличение общей выживаемости после хирургического лечения РПЖ ВОВРР в сравнении с ДЛТ [7, 16–19].

Наряду с большими возможностями, которые представляет база данных SEER, следует отметить ряд принципиальных ограничений, которые возникают при ее использовании. Среди них отсутствие данных о характере и степени выраженности сопутствующих заболеваний, которые оказывают выраженное влияние на показатели общей выживаемости, отсутствие сведений о продолжительности АДТ, а также о характере проведенного лучевого лечения и величине суммарной очаговой дозы при проведении ДЛТ. Кроме этого, анализ базы данных SEER не позволяет получать информацию о выживаемости без прогрессирования и безметастатической выживаемости больных РПЖ, частоте и степени выраженности осложнений лечения и показателях качества жизни.

Следует отметить, что указанные особенности базы данных SEER в значительной степени препятствуют объективному сравнению возможностей хирургического и лучевого методов лечения РПЖ ВОВРР. В первую очередь это связано с распространенным подходом к выбору метода лечения больных РПЖ, когда РПЭ используется у молодых пациентов и больных без тяжелой сопутствующей патологии, а лучевые методы лечения резервируются для пожилых мужчин и пациентов с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

Очевидно, что подобный подход сам по себе предопределяет существенные различия в прогнозируемой продолжительности жизни в сравниваемых группах. Дополнительным важным ограничением базы данных SEER является отсутствие информации о характере ДЛТ, проведенной больным, включенным в сравнительный анализ. Эти данные имеют большое значение, так как результаты проспективных рандомизированных исследований показали статистически значимые различия в эффективности лучевой терапии РПЖ в зависимости от суммарной очаговой дозы, использованной при облучении предстательной железы [20]. Результаты указанных рандомизированных исследований послужили основанием для изменения стандартов лучевого лечения РПЖ, согласно которым рекомендуемая величина суммарной поглощенной дозы в предстательной железе была увеличена с 66–72 до 86 Гр и более [21].

Вместе с тем база данных SEER дает возможность отдельно проанализировать показатели выживаемости у больных РПЖ, получавших СЛТ – ДЛТ с последующим дополнительным облучением предстательной железы с помощью брахитерапии. Этот вариант лучевого лечения обеспечивает подведение высокой терапевтической дозы на опухоль и в наибольшей степени соответствует современным клиническим рекомендациям [22].

Указанный подход был реализован в 7 крупных ретроспективных исследованиях и метаанализах с величиной выборки от 6643 до 62 533 человек [23–28]. В целом проведенные сравнения показали очевидные преимущества комбинации АДТ и СЛТ в сравнении с ДЛТ и отсутствие статистически значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между СЛТ и хирургическим лечением больных РПЖ ВОВРР. Это позволило D. Robinson и соавт. сделать вывод о том, что выбор оптимальной лечебной тактики у этих больных определяется риском возникновения осложнений [28]. В связи с этим несомненный интерес представляют данные T.L. Jang и соавт., которые на основании сравнительного анализа результатов хирургического и лучевого лечения 13 856 больных местнораспространенным РПЖ указывают на существенно более высокую частоту возникновения осложнений после РПЭ по сравнению с ДЛТ: эректильная дисфункция – 28 %, недержание мочи – 49 % [18]. Наш собственный опыт проведения СЛТ у больных РПЖ указывает на невысокую частоту ранних и отдаленных осложнений лечения [29]. Однако СЛТ на фоне АДТ характеризуется более высокими показателями эректильной дисфункции (до 71,6 %) [29]. Осложнения со стороны прямой кишки и мочевыводящих путей достоверно зависят от техники подведения boost к предстательной железе – осложнения III–IV степеней выраженности отмечались в 3–4 % случаев при выполнении boost с помощью стереотаксической лучевой терапии

и снижались до 0–1 % при использовании брахитерапии источниками высокой мощности дозы [14].

Как уже указывалось ранее, в исследованной нами группе больных РПЖ ВОВРР отмечалась более высокая противоопухолевая эффективность лучевых методов лечения, которая проявлялась в увеличении показателей 5-летней безрецидивной выживаемости и продолжительности времени до возникновения рецидива. В настоящее время имеется ряд одноцентровых и многоцентровых исследований со схожими результатами. A.U. Kishan и соавт. у 1809 больных агрессивным РПЖ (9–10 баллов по шкале Глисона) из 12 клиник установили, что проведение СЛТ на фоне АДТ приводит к снижению частоты летальных исходов от РПЖ с 13 % (ДЛТ) и 12 % (РПЭ) до 3 % (СЛТ) [8]. В более позднем анализе данных 6004 больных РПЖ ВОВРР A.U. Kishan и соавт. констатировали достоверное увеличение ОСВ при лучевом лечении больных РПЖ в сравнении с РПЭ (отношение рисков 0,78) при отсутствии статистически значимых различий в показателях общей выживаемости этих больных [9]. D. Tilki и соавт. в одноцентровом ретроспективном исследовании в группе 639 больных агрессивным РПЖ (9–10 баллов по шкале Глисона) также обнаружили достоверное снижение 5-летнего риска смерти от РПЖ у больных, получавших СЛТ (риск смерти 2,22 %), по сравнению с пациентами, которым проводилась РПЭ (риск смерти 21,89 %) или РПЭ в сочетании с АДТ (риск смерти 27,04 %) [10]. Однако проведение адъювантной лучевой терапии после РПЭ снижало этот показатель до 3,93 %. Интересные данные по сравнению безрецидивной выживаемости после проведения СЛТ с АДТ и робот-ассистированной РПЭ с лимфодиссекцией, выполненных у 335 больных РПЖ ВОВРР, приводят A. Emtan и соавт.: 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость после хирургического лечения составила 42 и 36 %, после СЛТ с АДТ – 86 и 75 % [30]. С точки зрения показателей безрецидивной выживаемости представленные данные практически полностью соответствуют полученным нами результатам. F. Andic и соавт. в одноцентровом ретроспективном исследовании оценили показатели биохимического контроля у 120 больных РПЖ высокого риска рецидива. Частота биохимических рецидивов была выше после хирургического лечения по сравнению с СЛТ и АДТ: 52,1 % против 21,1 %. При этом 66 % прооперированных больных также получали адъювантную или спасительную лучевую терапию [31].

Следует отметить несколько важных недостатков проведенного нами исследования. Прежде всего это ретроспективный характер представленного анализа, что требует осторожности при интерпретации полученных результатов. Вместе с тем следует отметить, что набор пациентов в оба проспективных исследования проводился независимо и с очень схожими критериями включения, что с определенной степенью условности по структуре приближает его к рандомизированным исследованиям.

Кроме этого, анализ распределения больных в соответствии с различными факторами риска рецидива указывает на сопоставимость сравниваемых групп.

Вторым существенным ограничением при сравнительном анализе безрецидивной выживаемости больных, получавших хирургическое или лучевое лечение, являются различные клинические критерии биохимического рецидива, что может способствовать более ранней диагностике биохимического рецидива в «хирургической» группе и увеличению различий в безрецидивной выживаемости. Кроме этого, следует отметить, что между больными, которым выполнялось хирургическое или лучевое лечение, наблюдались существенные различия в частоте и длительности проведения АДТ: треть прооперированных больных не получали АДТ до момента возникновения рецидива, в то время как всем пациентам группы лучевой терапии проводилась адьювантная АДТ в течение 12–18 мес после завершения лучевого лечения. Несомненно, что 3-кратные различия во времени до возникновения рецидива могут хотя бы частично быть объяснены указанными причинами. В отношении различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости влияние АДТ на полученные результаты не столь однозначно. Следует отметить, что проспективное исследование внутри «хирургической» группы было посвящено влиянию химиогормональной терапии на эффективность лечения больных РПЖ ВОВРР. Полученные результаты показали 4 % увеличение безрецидивной выживаемости при проведении неoadьювантной химиогормональной терапии в сравнении с РПЭ и РЛД, в то время как неoadьювантная АДТ не оказывала положительного влияния на показатели безрецидивной выживаемости в этой группе [12, 13]. У пациентов, которые получали СЛТ, продолжительность АДТ варьировала от 12 до 18 мес. Результаты проспективных многоцентровых рандомизированных исследований подтверждают преимущества совместного использования СЛТ и АДТ, в том числе с точки зрения увеличения безрецидивной выживаемости, которая на 5-летнем промежутке времени увеличивается в среднем на 10–14 % [32]. Вместе с тем объяснить почти 30 % отличия в показателях

безрецидивной выживаемости между «хирургической» и «лучевой» группами больных РПЖ ВОВРР различий в длительности АДТ достаточно трудно. С нашей точки зрения, одним из механизмов реализации наблюдаемых различий в безрецидивной выживаемости может быть уже продемонстрированная ранее более высокая эффективность лучевой терапии в отношении «профилактики рецидивов в лимфатических узлах таза» [33]. Именно эта высокая эффективность лучевой терапии в предотвращении возникновения локорегионарных рецидивов лежит в основе адьювантной и спасительной лучевой терапии после РПЭ. Убедительным подтверждением высказанного предположения являются данные Н.С. Rischke и соавт., которые показали, что выполнение адьювантной лучевой терапии после спасительной лимфодиссекции у больных РПЖ ВОВРР снижает риск возникновения рецидива в проекции тазовых лимфатических узлов с 73,7 до 29,3 % [33]. Дополнительным аргументом в пользу этого предположения является низкая частота локорегионарных рецидивов в исследованной нами группе больных РПЖ ВОВРР, получавших СЛТ на фоне АДТ, которая, как было показано ранее, составила всего 7 % [14].

Заключение

Представленные результаты позволяют высказать предположение о более высокой эффективности комбинированного лечения больных РПЖ ВОВРР в виде СЛТ на фоне АДТ в сравнении с РПЭ и РЛД, в том числе в тех случаях, когда хирургическое лечение дополняется неoadьювантной химиогормональной терапией или АДТ. Это преимущество реализуется в достоверном увеличении показателей 5-летней выживаемости без признаков биохимического рецидива, но при 5-летнем периоде наблюдения не приводит к достоверному увеличению показателей общей выживаемости и ОСВ. Полученные данные указывают на настоятельную необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований, которые позволят определить стандартные подходы к противоопухолевой терапии больных локализованным РПЖ ВОВРР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hamdy F, Donovan J., Lane J. et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;13;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
2. Lennernäs B., Majumder K., Damber J. et al. Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: a Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes. *Acta Oncol* 2015;54(6):875–81. DOI: 10.3109/0284186X.2014.974827
3. Mottet N., Peneau M., Mazon J.J. et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62(2):213–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.053
4. Boveé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
5. Bria E., Cuppone F., Giannarelli D. et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate

- cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446–56. DOI: 10.1002/cncr.24392
6. Knipper S., Pecoraro A., Palumbo C. et al. A 25-year period analysis of other-cause mortality in localized prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):395–401. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.008
 7. Kibel A.S., Ciezki J.P., Klein E.A. et al. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2012;187(4):1259–65. DOI: 10.1016/j.juro.2011.11.084
 8. Kishan A.U., Cook R.R., Ciezki J.P. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9–10 prostate cancer. *JAMA* 2018;319(9):896–905. DOI: 10.1001/jama.2018.0587
 9. Kishan A.U., Karnes R.J., Romero T. et al. Comparison of multimodal therapies and outcomes among patients with high-risk prostate cancer with adverse clinicopathologic features. *JAMA Netw Open* 2021;1(4):e2115312. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021
 10. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Surgery vs radiotherapy in the management of biopsy Gleason score 9–10 prostate cancer and the risk of mortality. *JAMA Oncol* 2019;5(2):213–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4836
 11. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(12):1288–98. DOI: 10.6004/jncn.2022.0063
 12. Бувич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Оценка эффективности неoadъювантной химиогормональной и гормональной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска. *Международный научно-исследовательский журнал* 2021;7–2:109. DOI: 10.23670/IRJ.2021.109.7.043
 13. Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemohormonal and hormonal therapy for high- and very high-risk prostate cancer. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Scientific Research Journal* 2021;7–2:109. (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2021.109.7.043.
 14. Бувич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Промежуточная оценка результатов клинического исследования неoadъювантного комбинированного лечения пациентов при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска. *Фарматека* 2019;7:33–7. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.33-37.
 15. Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. Interim evaluation of the results of a clinical trial of neoadjuvant combination treatment of patients with high and very high risk prostate cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2019;7:33–7. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.33-37
 16. Novikov S.N., Novikov R.V., Merezko Y.O. et al. A comparison between high dose rate brachytherapy and stereotactic body radiotherapy boost after elective pelvic irradiation for high and very high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol J* 2022;40(3):200–7. DOI: 10.3857/roj.2022.00339
 17. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. *Вопросы онкологии* 2020;66(6):685–94. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694
 18. Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V. et al. Five-year results of combined radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problem in Oncology* 2020;66(6):685–94. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694
 19. Knipper S., Palumbo C., Pecoraro A. et al. Survival outcomes of radical prostatectomy vs. external beam radiation therapy in prostate cancer patients with Gleason Score 9–10 at biopsy: A population-based analysis. *Urol Oncol* 2020;38(3):79.e9–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.09.015
 20. Huang H., Muscatelli S., Naslund M. et al. Evaluation of cancer specific mortality with surgery versus radiation as primary therapy for localized high grade prostate cancer in men younger than 60 years. *J Urol* 2019;201(1):120–8. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.049
 21. Jang T.L., Patel N., Faiena I. et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy with adjuvant radiotherapy versus radiotherapy plus androgen deprivation therapy for men with advanced prostate cancer. *Cancer* 2018;124(20):4010–22. DOI: 10.1002/cncr.31726
 22. Chierigo F., Wenzel M., Würnschimmel C. et al. Survival after radical prostatectomy versus radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer. *J Urol* 2022;207(2):375–84. DOI: 10.1097/JU.0000000000002250
 23. Kerkmeijer L.G.W., Groen V.H., Pos F.J. et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;1(39):787–96. DOI: 10.1200/JCO.20.02873
 24. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan, 2023.
 25. 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
 26. Yin M., Zhao J., Monk P. et al. Comparative effectiveness of surgery versus external beam radiation with/without brachytherapy in high-risk localized prostate cancer. *Cancer Med* 2020;9(1):27–34. DOI: 10.1002/cam4.2605
 27. Nemirovsky A., Huang H., Al Kibria G.M. et al. Surgery associated with increased survival compared to radiation in clinically localized Gleason 9–10 prostate cancer: a SEER analysis. *World J Urol* 2021;39(2):415–23. DOI: 10.1007/s00345-020-03215-x
 28. Muralidhar V., Mahal B.A., Butler S. et al. Combined external beam radiation therapy and brachytherapy versus radical prostatectomy with adjuvant radiation therapy for Gleason 9–10 prostate cancer. *J Urol* 2019;202(5):973–8. DOI: 10.1097/JU.0000000000000352
 29. Aydh A., Motlagh R.S., Abufaraj M. et al. Radiation therapy compared to radical prostatectomy as first-line definitive therapy for patients with high-risk localized prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Arab J Urol* 2022;30(2):71–80. DOI: 10.1080/2090598X.2022.2026010
 30. Greenberger B.A., Zaorsky N.G., Den R.B. Comparison of radical prostatectomy versus radiation and androgen deprivation therapy strategies as primary treatment for high-risk localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2020;6(2):404–18. DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.007
 31. Robinson D., Garmo H., Lissbrant I.F. et al. Prostate cancer death after radical prostatectomy or radical prostatectomy: a nationwide population-based observational study. *Eur Urol* 2018;73(4):502–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.039
 32. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(1):40–9.
 33. Kanaev S.V., Novikov S.N., Gafton G.I., Novikov R.V. The combination of external radiation therapy with high dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a comparative characteristic of two fraction modes. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(1):40–9. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49
 34. Emam A., Hermann G., Attwood K. et al. Oncologic outcome of radical prostatectomy versus radiotherapy as primary treatment for high and very high risk localized prostate cancer. *Prostate* 2021;81(4):223–30. DOI: 10.1002/pros.24089
 35. Andic F., Izol V., Gokcay S. et al. Definitive external-beam radiotherapy versus radical prostatectomy in clinically localized high-risk prostate cancer: a retrospective study. *BMC Urol* 2019;5;19(1):3. DOI: 10.1186/s12894-018-0432-6

32. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73.
DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0
33. Rischke H.C., Schultze-Seemann W., Wieser G. et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer *versus* salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):310–20.
DOI: 10.1007/s00066-014-0763-5

Вклад авторов

С.Н. Новиков: автор идеи, написание текста статьи, рецензирование текста статьи;
Е.Е. Самарцева: автор идеи, сбор материала, написание текста статьи, статистический анализ материала;
Р.В. Новиков: автор идеи, сбор материала, рецензирование текста статьи;
А.К. Носов: автор идеи, рецензирование текста статьи;
С.А. Проценко, С.Б. Петров, Н.Д. Ильин, Ю.О. Мережко, Ф.Е. Антипов, С.В. Канаев: рецензирование текста статьи;
Н.Н. Бувич: сбор материала, рецензирование текста статьи.

Authors' contributions

S.N. Novikov: idea of the article, article writing, article editing;
E.E. Samartseva: idea of the article, data collection, article writing, statistical data analysis;
R.V. Novikov: idea of the article, data collection, article editing;
A.K. Nosov: idea of the article, article editing;
S.A. Protsenko, S.B. Petrov, N.D. Ilyin, Yu.O. Merezko, F.E. Antipov, S.V. Kanaev: article editing;
N.N. Buevich: data collection, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>
Е.Е. Самарцева / E.E. Samartseva: <https://orcid.org/0009-0008-8585-0982>
Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
С.А. Проценко / S.A. Protsenko: <https://orcid.org/0000-0001-8704-7669>
Н.Н. Бувич / N.N. Buevich: <https://orcid.org/0000-0001-9937-0439>
С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
Н.Д. Ильин / N.D. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>
Ю.О. Мережко / Yu.O. Merezko: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>
Ф.Е. Антипов / F.E. Antipov: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>
С.В. Канаев / S.V. Kanaev: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>

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.

Статья поступила: 19.11.2023. Принята к публикации: 21.05.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.
Article submitted: 19.11.2023. Accepted for publication: 21.05.2024. Published online: 00.00.0000.

Спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии: отдаленные результаты проспективного исследования

П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев

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. Спасительная лучевая терапия (СЛТ) – основной метод лечения больных с биохимическими и/или локорегионарными рецидивами рака предстательной железы (РПЖ) без признаков отдаленного метастазирования после радикальной простатэктомии (РПЭ). В настоящем проспективном исследовании продемонстрированы отдаленные результаты лучевой/гормонотерапии больных данной категории с применением современных технологий и методик радиотерапии.

Цель исследования – повысить эффективность СЛТ больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без признаков отдаленного метастазирования.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое когортное исследование II фазы были включены больные с биохимическими и/или локорегионарными рецидивами РПЖ без признаков отдаленного метастазирования после РПЭ. Всем больным проводили СЛТ в режиме классического или гипофракционирования дозы с применением современных технологий – 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. Для части больных выполнялась сочетанная гормонотерапия.

Результаты. С 2009 по 2018 г. СЛТ была проведена 411 больным. Медиана наблюдения составила 43 (18–86) мес. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования составили 81,3 и 77,6 % соответственно. Высокий уровень простатического специфического антигена на момент начала лечения, короткий период его удвоения после РПЭ и рецидив в регионарных лимфатических узлах таза – 3 достоверных неблагоприятных фактора прогноза.

Заключение. СЛТ – безальтернативный радикальный метод лечения больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с высокими показателями отдаленных онкологических результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, спасительная лучевая терапия, локорегионарный рецидив

Для цитирования: Булычкин П.В., Матвеев В.Б., Ткачев С.И. Спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии: отдаленные результаты проспективного исследования. Онкоурология 2024;20(2):55–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-55-59>

Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: long-term results of a prospective study

P.V. Bulychkin, V.B. Matveev, S.I. Tkachev

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. Salvage radiation therapy (SRT) is the main treatment option for patients with biochemical and/or locoregional recurrence of prostate cancer without signs of distant metastasis after radical prostatectomy (RP). This prospective study demonstrates the long-term results of SRT in this category of patients using modern technologies and radiotherapy techniques.

Aim. To improve the effectiveness of SRT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer and no signs of distant metastasis after RP through improvement of radiotherapy techniques and identification of prognostic factors.

Materials and methods. A prospective single-center phase II cohort study included patients with biochemical recurrence of prostate cancer and no signs of distant metastasis after RP. All patients underwent traditional or hypofractionated SRT using modern technologies: 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. Some patients underwent hormone radiation therapy.

Results. Between 2009 and 2018, SRT was performed in 411 patients. Median follow-up was 43 (18–86) months. Three-year and 5-year progression-free survival were 81.3 and 77.6 %, respectively. The value of prostate-specific antigen at the time of treatment initiation, its short doubling period after RP, and recurrence in the regional pelvic lymph nodes are 3 significant adverse prognostic factors.

Conclusion. SRT is the only radical method of treating patients with locoregional recurrence of prostate cancer after RP with favorable long-term oncological results.

Keywords: prostate cancer, biochemical recurrence, salvage radiation therapy, locoregional recurrence

For citation: Bulychkin P.V., Matveev V.B., Tkachev S.I. Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: long-term results of a prospective study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):55–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-55-59>

Введение

Диагностика и лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) — одни из главных онкологических проблем в России, а число впервые выявленных пациентов с этой патологией увеличивается с каждым годом. В 2021 г. заболеваемость РПЖ составила 59,24 случая на 100 тыс. мужского населения, что значительно выше по сравнению с 2011 г. (43,19 случая) [1].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая/гормонотерапия — основные методы радикального лечения больных РПЖ на протяжении последних десятилетий. Однако при наличии неблагоприятных факторов прогноза после РПЭ (низкая степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8), положительный край резекции, исходно высокий уровень простатического специфического антигена (ПСА), распространение опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы (pT3–pT4), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1)) высока вероятность (до 75 %) развития биохимического (маркерного) рецидива в течение 10 лет [2]. В таком случае потенциальный сценарий лечения больных данной категории — спасительная лучевая терапия (СЛТ).

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное когортное исследование II фазы были включены больные с биохимическими (маркерными) (наличие прогрессивного роста (в 3 последовательных измерениях) уровня ПСА после РПЭ) и локорегионарными рецидивами гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы без признаков отдаленного метастазирования. Всем больным выполнялось комплексное инструментальное обследование в объеме магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением органов малого таза, мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением органов грудной клетки и брюшной полости, радиоизотопной диагностики костной системы, а начиная с 2015 г. — позитронной эмиссионной компьютерной томографии с $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном.

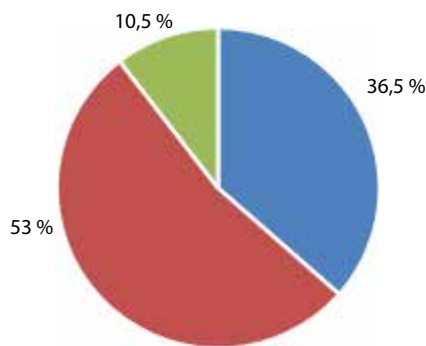
Всем больным проводилась СЛТ в режиме классического фракционирования (с 2009 по 2013 г.) с разовой дозой (РД) 2 Гр, включающей в облучаемый объем рецидивную опухоль в суммарной дозе (СД) 72 Гр; ложе удаленной предстательной железы и метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы в СД 66 Гр и зоны регионарного лимфооттока в СД 44 Гр или в режиме гипофракционирования дозы радиотерапии (с 2014 по 2018 г., согласно оригинальной разработанной методике) при одновременном воздействии различной РД на разные объемы облучения на протяжении всего курса СЛТ: самой низкой на зону регионарного метастазирования — РД 1,8 Гр, СД 46,8 Гр (44 иГр); более высокой на ложе удаленной предстательной железы и метастатически пораженные лимфатические узлы — РД 2,35 Гр, СД 61,1 Гр (66 иГр); и самой высокой на область выявленного рецидива — РД 2,5 Гр, СД 65 Гр (72 иГр) [3]. Все больные получали лечение с использованием современных технологий лучевой терапии — 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT.

Часть больных получали СЛТ в комбинации с гормональной терапией. Андрогендепривационную терапию проводили одновременно с курсом радиотерапии, как правило в течение 3–6 мес после окончания СЛТ. Тактику назначения гормональной терапии вырабатывали совместно лучевые терапевты и онкоурологи, как правило при наличии неблагоприятных факторов прогноза: pT3a–b, pN1, уровень ПСА >1 нг/мл на момент начала лечения, период удвоения уровня ПСА (ПСА DT) <6 мес, наличие регионарных рецидивов после РПЭ, размер рецидивной опухоли >1 см.

Цель исследования — повысить эффективность СЛТ больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без признаков отдаленного метастазирования. Первичная конечная точка — 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования.

Результаты

С 2009 по 2018 г. в отделении радиотерапии и онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено лечение 411 больных согласно протоколу настоящего исследования. Медиана наблюдения за больными составила 43 (18–86) мес.



- Биохимический (маркерный) рецидив / Biochemical (marker) recurrence
- Клинический рецидив в ложе удаленной предстательной железы / Clinical recurrence in the prostate bed
- Клинический рецидив в лимфатических узлах таза / Clinical recurrence in the pelvic lymph nodes

Рис. 1. Распределение больных по вариантам рецидива
 Fig. 1. Patient distribution per recurrence type

Среди всей группы больных с прогрессивным маркерным ростом после РПЭ рецидив без признаков отдаленного метастазирования в области ложа удаленной предстательной железы был идентифицирован у 218 (53 %), в регионарных лимфатических узлах таза — у 43 (10,5 %). У 150 (36,5 %) больных опухоли не удалось визуализировать (рис. 1).

Показатели 3- и 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования составили 81,3 и 77,6 % соответственно.

Все больные были условно разделены на 2 группы в зависимости от уровня ПСА на момент начала лечения: в 1-й уровень ПСА $\leq 0,5$ нг/мл, а во 2-й — $\geq 0,51$ нг/мл. Корреляционный анализ достоверно показал, что после лучевого/гормонотерапевтического лечения 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования у больных 1-й группы составила 91 %, 2-й — 70 % ($p = 0,028$).

Также изучено влияние ПСА ДТ после РПЭ на эффективность СЛТ. Результаты анализа показали, что при ПСА ДТ < 6 мес 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования достоверно ниже, чем при ПСА ДТ > 6 мес: 75 % против 86 % ($p = 0,034$).

У 43 (10,5 %) больных с маркерным рецидивом после РПЭ макросубстрат визуализировался в лимфатических узлах малого таза. Проведен дополнительный сравнительный анализ результатов лечения больных с рецидивом в области ложа удаленной предстательной железы и в регионарных лимфоколлекторах. Так, у последних 3-летняя выживаемость без признаков болезни составила 77 %, что достоверно ниже, чем в группе с локальным рецидивом: 84 % ($p = 0,025$) (рис. 2).

Кроме того, 247 (60,1 %) больных получали СЛТ в комбинации с гормональной терапией: аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (74 %) или в объеме максимальной андрогенной блокады (26 %). Показатели 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования, несмотря на более неблагоприятную группу комбинированного лечения, не отличались (табл. 1).

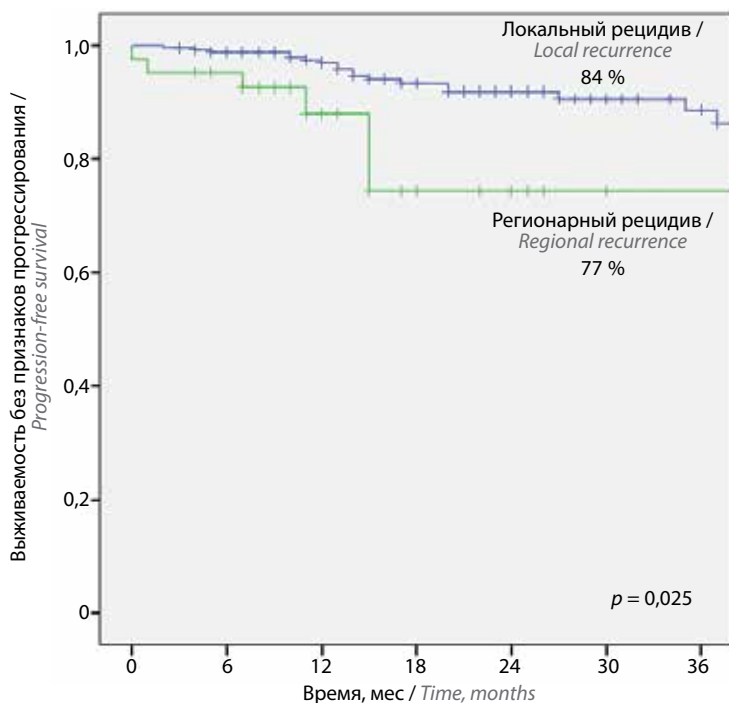


Рис. 2. Показатели 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования при рецидиве в регионарных лимфатических узлах и ложе удаленной предстательной железы
 Fig. 2. Three-year progression-free survival for regional lymph node and resected prostate bed recurrences

Таблица 1. Показатели 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования среди больных, получавших лучевую терапию в монорежиме либо в комбинации лучевой и гормональной терапии

Table 1. Five-year progression-free survival in patients receiving radiotherapy as monotherapy or in combination with hormone therapy

Лечение Treatment	5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования, % 5-year progression-free survival, %	p
Комбинированная гормонолучевая терапия Radiation and hormone therapy combination	81	0,5
Спасительная лучевая терапия в монорежиме Salvage radiation therapy monotherapy	73,5	

Также проведена оценка поздней токсичности (через 3 мес после окончания лечения), которая ассоциирована с дальнейшим качеством жизни больных. Данные о частоте развития и степени выраженности поздних лучевых повреждений со стороны тазовых органов пищеварительной и мочевыделительной систем не получены. Также в обеих группах не выявлено поздних лучевых повреждений III–IV степени по классификации RTOG/EORTC (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время СЛТ – радикальный метод лечения больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ. По результатам нашего (5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования 77,6 %) и других исследований можно смело утверждать, что

ПСА ДТ <6 мес после РПЭ [4, 5], более высокий уровень ПСА (особенно >0,2 нг/мл) на момент СЛТ [6] и вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоколлекторов – 3 главных отрицательных фактора прогноза эффективности СЛТ как в монорежиме, так и в комбинации с андрогендепривационной терапией у больных с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ. На ПСА ДТ и поражение регионарных лимфатических узлов таза повлиять нельзя. Однако на уровень ПСА до начала СЛТ повлиять возможно, так как он, по своей сути, отражает срок начала лучевого лечения. Таким образом, если первое комплексное инструментальное обследование не выявляет локорегионарных и/или отдаленных метастазов, то отказ от СЛТ в этой ситуации не всегда представляется оптимальным решением.

Таблица 2. Поздняя токсичность через 3 мес после окончания лучевого лечения

Table 2. Late toxicity 3 months after completion of radiation treatment

Степень токсичности Toxicity grade	Гипофракционирование, n (%) Hypofractionation, n (%)	Классическое фракционирование, n (%) Traditional fractionation, n (%)	p
Со стороны органов пищеварительной системы In the digestive system			
0	43 (90)	44 (100)	0,292
I	4 (8)	0	0,549
II	1 (2)	0	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>48 (100)</i>	<i>44 (100)</i>	–
Со стороны органов мочевыделительной системы In the urinary system			
0	36 (75)	32 (73)	0,766
I	10 (21)	12 (27)	1
II	2 (4)	0	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>48 (100)</i>	<i>44 (100)</i>	–

Заключение

В настоящем исследовании рассмотрен персонализированный подход к лечению больных с биохимическим (маркерным) или локорегионарным рецидивом

после РПЭ путем определения факторов прогноза эффективности СЛТ как в монорежиме, так и в сочетании с гормональной терапией. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.018
3. Булычкин П.В., Ткачев С.И., Бердник А.В., Быкова Ю.Б. Способ лучевой терапии рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Патент RU 2 535 620 C1. 2014. Bulychkin P.V., Tkachev S.I., Berdnik A.V., Bykova Yu.B. Method of radiotherapy of prostate gland cancer recurrences after radical prostatectomy. Patent RU 2 535 620 C1. 2014. (In Russ.).
4. Kwon O., Kim K.B., Lee Y.I. et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy: prediction of biochemical outcomes. *PLoS One* 2014;9(7):e103574. DOI: 10.1371/journal.pone.0103574
5. Miyake M., Tanaka N., Asakawa I. et al. Proposed salvage treatment strategy for biochemical failure after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2014;9:208. DOI: 10.1186/1748-717X-9-208
6. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Prostate-specific antigen level at the time of salvage therapy after radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. *J Clin Oncol* 2023;41(13):2428–35. DOI: 10.1200/JCO.22.02489

Вклад авторов

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

В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

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

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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

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: 04.01.2024. **Принята к публикации:** 25.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 04.01.2024. **Accepted for publication:** 25.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения

Н.А. Авксентьев^{1,2}, К.М. Ньюшко^{3,4}, Ю.В. Макарова¹

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

²ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский пр-кт, 157, корп. 1;

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

⁴Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Одним из современных стандартов лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) являются ингибиторы андрогенных рецепторов 2-го поколения энзалутамид и апалутамид, используемые в комбинации с андрогендепривационной терапией (АДТ), а также даролутамид, применяемый в комбинации с доцетакселом и АДТ.

Цель исследования – оценить клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения в России.

Материалы и методы. На основе показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, полученных в клинических исследованиях, а также данных сетевого метаанализа предложена математическая модель, которая на горизонте 3 лет описывает длительность терапии и исходы лечения пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения с использованием комбинаций даролутамид + доцетаксел + АДТ, энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, доцетаксел + АДТ и АДТ в монорежиме в соответствии с текущей практикой назначений, с применением только 1 из ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения (даролутамид, энзалутамид или апалутамид), а также с учетом экспертной оценки назначений рассматриваемых препаратов (рациональный сценарий). Модель использовалась для оценки числа сохраненных жизней и затрат системы здравоохранения при переходе от текущей к различным вариантам предлагаемой клинической практики на горизонте 3 лет с учетом численности пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения, которые ежегодно могут начать терапию рассматриваемыми препаратами в России.

Результаты. Ежегодно в России до 9092 пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения могут начать терапию рассматриваемыми препаратами. По сравнению с текущей практикой в сценарии «даролутамид» на горизонте 3 лет возможно снижение смертности от рака предстательной железы на 2159 случаев (22–39 % снижения смертности от злокачественных новообразований, необходимого для выполнения цели государственной программы «Развитие здравоохранения»), в сценарии «энзалутамид» – на 787 случаев (9–14 %), в сценарии «апалутамид» – на 382 случая (5–7 %), в рациональном сценарии – на 1115 случаев (11–20 %). Стоимость одной сохраненной жизни в сценарии «даролутамид» составляет 17,8 млн руб., в сценарии «энзалутамид» – 61,2 млн руб., в сценарии «апалутамид» – 65,5 млн руб., а в рациональном – 18,6 млн руб.

Заключение. Применение ингибиторов андрогенных рецепторов 2-го поколения для лечения пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения вносит количественно измеримый вклад в снижение смертности от злокачественных новообразований в России, при этом использование даролутамида характеризуется наилучшим соотношением затрат на проводимую терапию и ожидаемого клинического эффекта.

Ключевые слова: рак предстательной железы, даролутамид, общая выживаемость, смертность от злокачественных новообразований

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Нюшко К.М., Макарова Ю.В. Клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения. Онкоурология 2024;20(2):60–73.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-60-73>

Clinical and economic impact of modern pharmaceuticals on reducing mortality from hormone-sensitive prostate cancer with high-volume disease

N.A. Avxentyev^{1,2}, K.M. Nyushko^{3,4}, Yu.V. Makarova¹

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

²Health Market Access; Build 1, 157 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

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

⁴Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@nifi.ru

Background. One of the modern standards of treatment for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is second-generation androgen receptor inhibitors enzalutamide and apalutamide used in combination with androgen deprivation therapy (ADT), as well as darolutamide used in combination with docetaxel and ADT.

Aim. To evaluate clinical and economic effects of using novel pharmaceuticals for treating patients with mHSPC and high-volume disease on reducing prostate cancer mortality in Russia.

Materials and methods. A mathematical model based on overall survival and progression-free survival data from clinical trials and network meta-analysis has been developed. The model describes duration of therapy and treatment outcomes in a 3-year period for combinations darolutamide + docetaxel + ADT, enzalutamide + ADT, apalutamide + ADT, docetaxel + ADT and ADT monotherapy in current practice. Four additional scenarios were considered: Darolutamide, Enzalutamide, and Apalutamide, in which all patients were treated with corresponding pharmaceutical, as well as the Rational scenario, in which the frequency of prescriptions for each considered option was determined by expert consensus. The model was used to estimate the number of lives saved and healthcare system costs when transitioning from the current practice to different scenarios of the proposed practice over a 3-year horizon considering the number of adult patients with mHSPC and high-volume disease who may start the considered therapy annually in Russia.

Results. Every year in Russia, up to 9,092 patients with mHSPC and high-volume disease can initiate therapy with the considered options. Compared to the current practice, in the Darolutamide scenario within 3-year horizon it is possible to reduce mortality from prostate cancer by 2,159 cases (22–39 % reduction in mortality from malignant tumors necessary to achieve the “Health Development” state program goal); in the Enzalutamide scenario by 787 cases (9–14 % reduction); in the Apalutamide scenario by 382 cases (5–7 % reduction); and in the Rational scenario by 1,115 cases (11–20 % reduction). The cost of saving one life in the Darolutamide scenario amounts to 17.8 million rubles, in the Enzalutamide scenario to 61.2 million rubles, in the Apalutamide scenario to 65.5 million rubles, in the Rational scenario to 18.6 million rubles.

Conclusion. The use of second-generation androgen receptor inhibitors in patients with mHSPC and high-volume disease has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia. Darolutamide is the most cost-effective option among all the considered ones.

Keywords: prostate cancer, darolutamide, overall survival, cancer mortality

For citation: Avxentyev N.A., Nyushko K.M., Makarova Yu.V. Clinical and economic impact of modern pharmaceuticals on reducing mortality from hormone-sensitive prostate cancer with high-volume disease. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(2):60–73. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-60-73>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-е место в структуре смертности населения России после болезней системы кровообращения. В России реализуется государственная программа «Развитие здравоохранения», одна из целей которой — снижение смертности от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения [1]. Основ-

ной вклад в достижение целевых показателей вносит использование выходящих на рынок инновационных и высокоэффективных препаратов, способных существенно улучшить прогноз продолжительности жизни пациентов в определенных клинических ситуациях.

Сегодня для лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (МГЧРПЖ) доступны включенные в перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов ингибиторы андрогенных рецепторов (ИАР) 2-го поколения энзалутамид и апалутамид, применяемые в комбинации со стандартной андрогендепривационной терапией (АДТ). К тому же классу препаратов относится и даролутамид – высокоаффинный антиандроген, рекомендованный для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на основании протокола заседания Комиссии Минздрава России [2].

Один из наименее благоприятных прогнозов течения мГЧРПЖ – наличие высокого объема опухолевого поражения. По данным сетевого метаанализа Z. Zhou и соавт. и рандомизированного клинического исследования ARASENS, у пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения даролутамид в комбинации с АДТ и доцетакселом статистически значимо превосходил прочие ИАР 2-го поколения в комбинации с АДТ, а также доцетаксел + АДТ и АДТ в монорежиме по критериям выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), за исключением комбинации энзалутамид + АДТ (табл. 1) [3, 4].

Вместе с тем в медицинской литературе нет ответа на вопрос, как применение ИАР 2-го поколения влияет на смертность от ЗНО, в том числе от рака предстательной железы (РПЖ).

Цель исследования – оценить клинико-экономический вклад применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения в России.

Материалы и методы

Характеристика и численность целевой популяции пациентов

В исследовании рассматривались взрослые пациенты с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения. При оценке численности целевой популяции рассматривались только те пациенты, у которых впервые выявлена метастатическая форма РПЖ. Число случаев

РПЖ в 2022 г. без учета зарегистрированных посмертно – 46 657, доля морфологически подтвержденных диагнозов составила 97,8 % (45 631) (рис. 1). Смена терапии для пациентов, которые ранее уже начали лечение по поводу мГЧРПЖ, не предполагалась.

За 2022 г. возрастная структура заболеваемости РПЖ, по данным [5], не представлена (в 2021 г., по данным [6], было зарегистрировано всего 2 случая РПЖ у пациентов детского возраста), поэтому корректировка для пациентов детского возраста не проводилась.

По данным литературы, примерно у 20 % пациентов с первично диагностированным локализованным РПЖ в течение 5 лет заболевание может прогрессировать до метастатической формы [3]. Число пациентов, у которых было диагностировано прогрессирование заболевания до метастатической формы из I–III стадий, оценивалось на основании числа новых случаев выявления РПЖ на I–III стадиях в 2022 г. При этом сделано допущение об относительно стабильной во времени структуре выявления новых случаев РПЖ по стадиям, а также об общем числе новых случаев диагностирования заболевания. Все пациенты с заболеванием, выявленным на IV стадии, были отнесены к группе мГЧРПЖ.

Данные о доле пациентов с высоким объемом опухолевого поражения среди всех больных мГЧРПЖ в открытом доступе отсутствуют, поэтому были использованы данные сетевого метаанализа Z. Zhou и соавт., включающего материалы 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием пациентов с мГЧРПЖ [3]. С учетом исключения РКИ SCHAARTED (участвовали пациенты только с высоким объемом опухолевого поражения) и LATITUDE (участвовали только пациенты группы высокого риска) средняя доля пациентов с высоким объемом опухолевого поражения среди всех больных мГЧРПЖ составила 53,6 %.

Таким образом, численность целевой популяции пациентов с впервые диагностированным мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения в России составляет 9092 человека ежегодно.

Таблица 1. Результаты сравнения эффективности комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ и других комбинаций для пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения [3, 4]

Table 1. Results of comparison of the effectiveness of darolutamide + docetaxel + ADT and other combinations for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high-volume disease [3, 4]

Показатель Characteristic	Энзалутамид + АДТ Enzalutamide + ADT	Апалутамид + АДТ Apalutamide + ADT	Доцетаксел + АДТ Docetaxel + ADT	АДТ ADT
Отношение рисков смерти (95 % доверительный интервал) Hazard ratio of death (95 % confidence interval)	1,32 (0,97–1,79)	1,42 (1,03–1,97)	1,46 (1,22–1,75)	2,02 (1,6–2,55)
Отношение рисков прогрессирования или смерти (95 % доверительный интервал) Hazard ratio of progression or death (95 % confidence interval)	1,69 (1,23–2,32)	2,14 (1,52–2,99)	2,45 (2,05–2,94)	4,07 (3,23–5,13)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: АДТ – андрогендепривационная терапия.

Note. Here and in tables 2, 3: ADT – androgen deprivation therapy.

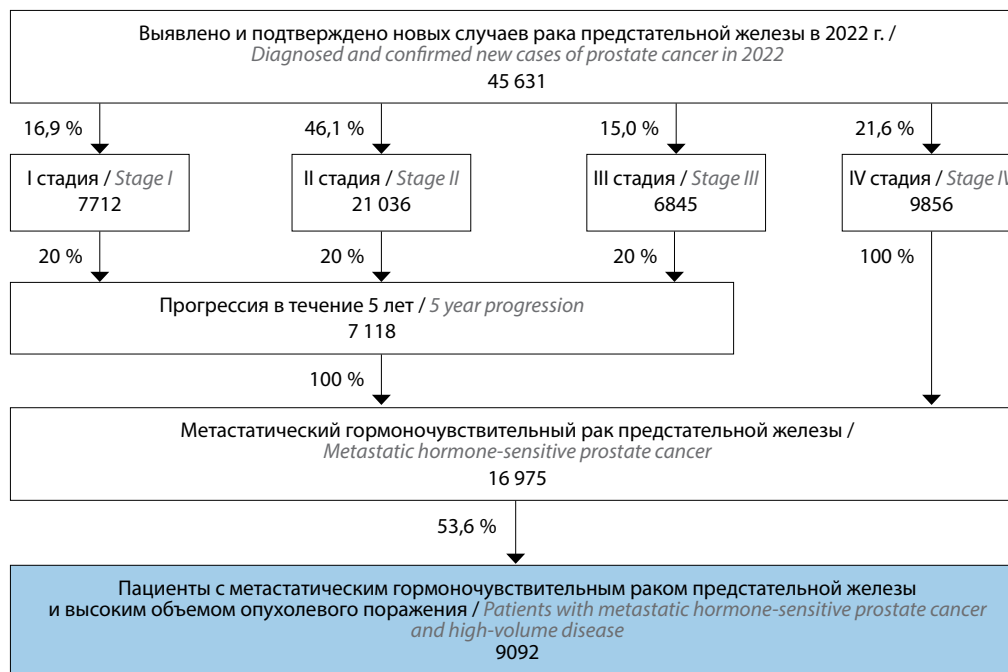


Рис. 1. Определение численности целевой популяции пациентов (по состоянию на 2022 г., источник [3, 7])
 Fig. 1. Patient population estimation (in 2022, sources [3, 7])

Варианты сравнения

Пациентам с мГЧРПЖ рекомендовано проведение АДТ хирургическим или медикаментозным способом [8]. Основу медикаментозной АДТ составляют агонисты (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин, бусерелин) или антагонисты (дегареликс) лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, применяемые в монотерапии или в комбинации с иными препаратами, в том числе с химиотерапией (доцетаксел) или ИАР 2-го поколения – даролутамидом, энзалутамидом и апалутамидом [9].

Таким образом, в рамках данного исследования рассматривались следующие варианты терапии пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения (табл. 2). Режимы дозирования соответствовали клиническим рекомендациям [8, 9], инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов [10–17], а также РКИ, входящим в сетевой метаанализ [3].

Для текущей практики была оценена структура назначений рассматриваемых вариантов терапии целевой популяции пациентов на основании данных маркетингового исследования компании IPSOS, проведенного в мае–июне 2023 г. при участии 124 химиотерапевтов, онкологов (в том числе онкоурологов), лечивших 345 пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения, с учетом перенормирования в 100 % (помимо представленных в настоящей работе, в маркетинговом исследовании рассматрива-

лись и иные терапевтические опции). Методика оценки структуры назначений в условиях рационального сценария представлена в табл. 3.

Оценка общей выживаемости пациентов

Горизонт моделирования в настоящем исследовании составил 3 года. Для прогноза числа смертей по каждому из рассматриваемых вариантов терапии использованы данные о числе пациентов, а также об ОВ тех, кто получал соответствующие лекарственные препараты.

Для групп даролутамид + доцетаксел + АДТ и доцетаксел + АДТ данные ОВ получены из материалов РКИ ARASENS [4]. При этом применяли методику экстраполяции кривых показателя ОВ (с использованием лог-логистического распределения для обеих групп, выбранного на основании критерия Акаике).

Показатель ОВ пациентов, получающих терапию вариантами энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, АДТ, моделировали с использованием результатов сетевого метаанализа [3] (см. табл. 1) для коррекции параметризированной кривой для комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ на соответствующее отношение угроз:

$$OS_t^i = (OS_t^{Daro + Doce + ADT})^{HR_{ivs}^{Daro + Doce + ADT}},$$

где OS_t^i – оценка показателя ОВ в момент времени t для пациентов, получающих терапию вариантом i ;

Таблица 2. Рассматриваемые варианты терапии пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и высоким объемом опухолевого поражения (составлено авторами)

Table 2. Considered therapy options for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and high-volume disease (compiled by the authors)

Вариант терапии Therapy type	Режим применения Administration regimen	Текущая практика* Current practice*	Даролутамид Darolutamide	Энзалутамид Enzalutamide	Апалутамид Apalutamide	Рациональный сценарий* Rational scenario*
АДТ в монорежиме ADT monotherapy	<p>Позерелин п/к 3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 3 мес; лейпрорелин в/м или п/к 3,75 мг 1 раз в 28 дней, 7,5 мг 1 раз в 28 дней, 11,25 мг 1 раз в 3 мес, 22,5 мг 1 раз в 3 мес либо 45 мг 1 раз в 6 мес; трипторелин в/м или п/к 3,75 мг 1 раз в 28 дней или 11,25 мг 1 раз в 3 мес; бусерелин в/м 3,75 мг 1 раз в 28 дней;</p> <p>дегареликс п/к 240 мг в 1-й мес, далее 80 мг ежемесячно Goserelin SC 3.6 mg once every 28 days or 10.8 mg once every 3 months; leuprorelin IM or SC 3.75 mg once every 28 days, 7.5 mg once every 28 days, 11.25 mg once every 3 months, 22.5 mg once every 3 months or 45 mg once every 6 months; triptorelin IM or SC 3.75 mg once every 28 days or 11.25 mg once every 3 months; busarelin IM 3.75 mg once every 28 days;</p> <p>degarelix SC 240 mg during the 1st month, then 80 mg every month</p>	20 %	—	—	—	20 %
Даролутамид + доцетаксел + АДТ Darolutamide + docetaxel + ADT	<p>Даролутамид (п/о 600 мг 2 раза в день) + доцетаксел (в/в 75 мг/м² 1 раз в 21 день на протяжении 6 циклов) + АДТ (согласно представленным ранее режимам) Darolutamide (PO 600 mg twice a day) + docetaxel (IV 75 mg/m² once every 21 days for 6 cycles) + ADT (in accordance with the regimens presented above)</p>	1 %	100 %	—	—	65 %
Энзалутамид + АДТ Enzalutamide + ADT	<p>Энзалутамид (п/о 160 мг 1 раз в день) + АДТ (согласно представленным ранее режимам) Enzalutamide (PO 160 mg once a day) + ADT (in accordance with the regimens presented above)</p>	35 %	—	100 %	—	9 %
Апалутамид + АДТ Apalutamide + ADT	<p>Апалутамид (п/о 240 мг 1 раз в день) + АДТ (согласно представленным ранее режимам) Apalutamide (PO 240 mg once a day) + ADT (in accordance with the regimens presented above)</p>	10 %	—	—	100 %	3 %
Доцетаксел + АДТ Docetaxel + ADT	<p>Доцетаксел + АДТ (все препараты согласно представленным ранее режимам) Docetaxel + ADT (both pharmaceuticals in accordance with the regimens presented above)</p>	34 %	—	—	—	3 %

* Методика оценки структуры назначений представлена в табл. 3.

Примечание. П/к — подкожно; в/м — внутримышечно; п/о — перорально; в/в — внутривенно.

* Method for evaluation of prescription structure is presented in table 3.

Note. SC — subcutaneously; IM — intramuscularly; PO — orally; IV — intravenously.

Таблица 3. Методика оценки структуры назначений в рамках рационального сценария

Table 3. Prescription structure evaluation in the Rational scenario

Вариант терапии Therapy	Текущая практика ¹ , % Current practice ¹ , %	Остающиеся на терапии от текущей практики ² , % Remaining on therapy from the current practice ² , %	Рациональный сценарий ³ , % Rational scenario ³ , %
Даролутамид + доцетаксел + АДТ Darolutamide + docetaxel + ADT	1	См. методику расчета See method of calculation	$100 - 9 - 3 - 3 - 20 = 65$
Энзалутамид + АДТ Enzalutamide + ADT	35	25	$35 \times 25 = 9$
Апалутамид + АДТ Apalutamide + ADT	10	25	$10 \times 25 = 3$
Доцетаксел + АДТ Docetaxel + ADT	34	10	$34 \times 10 = 3$
АДТ ADT	20	100	$20 \times 100 = 20$

¹По данным IPSOS.

²По данным экспертной оценки.

³Расчет авторов.

¹According to the IPSOS data.

²According to expert evaluation data.

³Authors' calculations.

$HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}$ — отношение угроз смерти у пациентов в группе терапии i (энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, АДТ) и комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ (см. табл. 1).

Оценка затрат

При оценке расходов учитывали затраты только на лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами. Расходы оценивали в соответствии с режимами применения (см. табл. 2) и ценами на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен, а для даролутамида — на основании протокола заседания Комиссии Минздрава России [2], налог на добавленную стоимость 10 % (табл. 4). Учитываемые затраты были дисконтированы по ставке 5 % годовых в соответствии с рекомендациями Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи [18].

Длительность пребывания на терапии моделировали на основании данных о ВБП пациентов, получающих лечение рассматриваемыми вариантами. Аналогично показателю ОВ для пациентов групп даролутамид + доцетаксел + АДТ и доцетаксел + АДТ данные о ВБП получены из материалов РКИ ARASENS [4]. Кривую показателя ВБП экстраполировали с использованием логнормального распределения для группы даролутамид + доцетаксел + АДТ и лог-логистического распределения для группы доцетаксел + АДТ, выбранных на основании критерия Акаике.

Показатель ВБП пациентов, получающих терапию энзалутамидом + АДТ, апалутамидом + АДТ, АДТ, моделировали с использованием результатов сетевого

метаанализа [3] (см. табл. 1) для коррекции параметризированной кривой для комбинации даролутамид + доцетаксел + АДТ на соответствующее отношение рисков (ОР):

$$PFS_t^i = (PFS_t^{Daro + Doce + ADT})^{HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}},$$

где PFS_t^i — оценка показателя ВБП в момент времени t для пациентов, получающих терапию вариантом i ; $HR_{ivs\ Daro + Doce + ADT}$ — ОР прогрессирования или смерти пациентов в группе терапии i (энзалутамид + АДТ, апалутамид + АДТ, АДТ) по сравнению с комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ (см. табл. 1).

Оценка вклада в снижение смертности

Для оценки числа предотвращенных смертей (сохраненных жизней) при применении ИАР 2-го поколения использовали методику, ранее предложенную в работах Н.А. Авксентьева и соавт. [19, 20]. При этом число сохраненных жизней оценивали для случая перехода от текущей практики к каждому из предлагаемых сценариев. Горизонт анализа также составлял 3 года (2024–2026 гг.).

Методика основывается на данных об оценке численности целевой популяции пациентов и показателя ОВ при использовании сравниваемых альтернатив. Для ее иллюстрации предположим, что ежегодно к терапии могут приступать по 1000 пациентов (рис. 2). С учетом оценки показателя ОВ для соответствующего сценария практики можно определить, сколько пациентов данной когорты доживет до конца 1-го года:

Таблица 4. Цены на лекарственные препараты (составлено авторами)

Table 4. Drug prices (compiled by the authors)

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Цена (с налогом на добавленную стоимость), руб. Price (with value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Даролутамид Darolutamide	116 822,0	128 504,2	300 мг, № 112 300 mg, No. 112
Доцетаксел Docetaxel	2482,9	2731,2	20 мг/мл, 1 мл 20 mg/mL, 1 mL
Энзалутамид Enzalutamide	155 740,0	171 314,0	40 мг, № 112 40 mg, No. 112
Апалутамид Apalutamide	131 822,0	145 004,2	60 мг, № 120 60 mg, No. 120
Гозерелин Goserelin	3157,9	3473,6	3,6 мг, № 1 3.6 mg, No. 1
	11 219,5	12 341,5	10,8 мг, № 1 10.8 mg, No. 1
Трипторелин Triptorelin	4452,1	4897,3	3,75 мг, № 1 3.75 mg, No. 1
	9468,4	10 415,2	11,25 мг, № 1 11.25 mg, No. 1
Лейпрорелин Leuprorelin	5401,6	5941,8	3,75 мг, № 1 3.75 mg, No. 1
	4921,9	5414,1	7,5 мг, № 1 7.5 mg, No. 1
	14 503,6	15 954,0	11,25 мг, № 1 11.25 mg, No. 1
	11 798,0	12 977,8	22,5 мг, № 1 22.5 mg, No. 1
	22 262,1	24 488,3	45 мг, № 1 45 mg, No. 1
Бусерелин Buserelin	3330,1	3663,1	3,75 мг, № 1 3.75 mg, No. 1
Дегареликс Degarelix	7710,4	8481,4	80 мг, № 1 80 mg, No. 1
	14 036,6	15 440,2	120 мг, № 2 120 mg, No. 2

Примечание. Для определения цены рассчитана медиана зарегистрированных цен в Государственном реестре предельных отпускных цен (дублирующие записи удалены) указанных форм выпуска. Цена даролутамида определена в соответствии с протоколом заседания Комиссии Минздрава России [2].

Note. Prices were calculated as the median of registered prices in the National Registry of Maximum Selling Prices (repeated entries were removed) of the pack sizes. Darolutamide price was determined in accordance with the Protocol of the Ministry of Health of Russia Commission meeting [2].

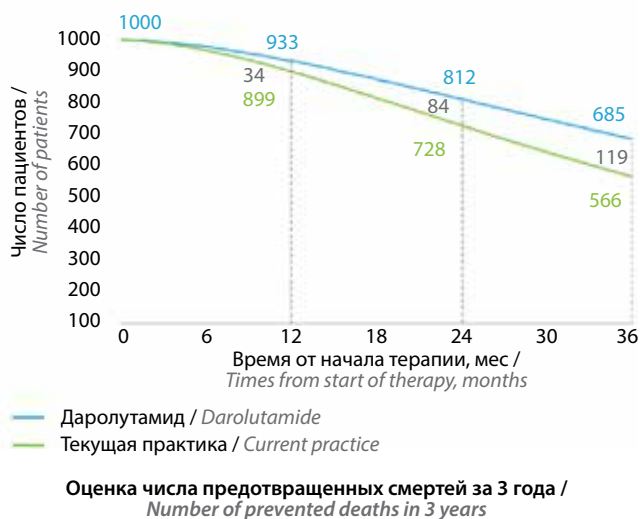


Рис. 2. Схема оценки вклада инновационного препарата на примере даролутамида в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных (расчеты авторов)

Fig. 2. Diagram of estimation of innovative pharmaceutical using the example of darolutamide contribution into reduction of mortality from neoplasms including malignant neoplasms (calculated by the authors)

933 пациента при сценарии «даролутамид», предполагающем терапию всех пациентов из целевой популяции комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ; и 899 пациентов – в когорте получающих терапию в соответствии с текущей практикой. Таким образом, число предотвращенных смертей за 1-й год составит $933 - 899 = 34$.

К концу 2-го года в данной когорте будут живы 812 пациентов при терапии всех пациентов комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ и 728 – при терапии в соответствии с текущей практикой, т. е. в первом случае за 2-й год умрут $933 - 812 = 121$ человек, а во втором – $899 - 728 = 171$ человек. Таким образом, число предотвращенных смертей за 2-й год составит $171 - 121 = 50$. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении в соответствии со сценарием «даролутамид» у пациентов, которые приступили к терапии во 2-й год, – 34 случая. В результате за 2-й год общее число предотвращенных смертей составит $50 + 34 = 84$. Аналогично проводится оценка и для последующих лет, а также для сравнения текущей практики со сценариями «энзалутамид», «апалутамид», рациональным.

Для оценки вклада от использования современных препаратов для лечения мГЧРПЖ с высоким объемом опухолевого поражения в достижение целей государст-

венной программы по снижению смертности населения от ЗНО общее число сохраненных жизней при переходе от текущей практики к различным вариантам предлагаемой терапии было разделено на число смертей, которые необходимо предотвратить в 2024–2026 гг. Для этого использовали данные о фактической смертности населения от онкологических заболеваний в 2022 г. (188,7 случая на 100 тыс. населения, по данным [6]) и целевого показателя для 2030 г. (185 случаев на 100 тыс. населения, по данным [1]). В предположении о равномерном снижении смертности от онкологических заболеваний в период 2022–2030 гг. было определено число случаев смерти, которые необходимо предотвратить относительно базового 2022 г.: 1386 случаев в 2024 г., 2076 случаев в 2025 г. и 2764 случая в 2026 г. Наконец, оценку вклада в снижение показателя смертности от РПЖ проводили в сравнении с фактическим показателем смертности по состоянию на 2022 г. (13 186 случаев, по данным [6]).

Анализ чувствительности

Проведен анализ чувствительности общего числа сохраненных жизней при переходе к различным вариантам предлагаемой практики (по сравнению с текущей) к изменениям основных предпосылок модели: эффективности комбинаций даролутамид + доцетаксел + АДТ, доцетаксел + АДТ по показателям ОВ и ВБП, а также сравнительной эффективности прочих терапевтических опций по указанным параметрам; доли пациентов, получающих рассматриваемые терапевтические опции в условиях различных вариантов предлагаемой практики; численности целевой популяции пациентов.

Результаты

Оценка числа сохраненных жизней и снижения смертности от рака предстательной железы

Согласно полученным оценкам, терапия всех пациентов, рассмотренных в исследовании, комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ (сценарий «даролутамид») за 3 года позволяет сохранить 2159 жизней (22,21–39,34 % числа смертей, которые необходимо предотвратить для достижения целей государственной программы) (табл. 5). В свою очередь, терапия всех пациентов комбинацией энзалутамид + АДТ (сценарий «энзалутамид») за 3 года позволяет сохранить 787 жизней (8,72–13,86 % необходимого числа смертей), а комбинацией апалутамид + АДТ (сценарий «апалутамид») – 382 жизни (4,57–7,00 %). При рациональном сценарии возможно снизить смертность на 1115 случаев (11,34–20,37 %).

Различен и вклад от использования рассматриваемых препаратов в сокращение общей ежегодной смертности от РПЖ: в условиях сценария «даролутамид» вклад составил 2,33–8,25% на горизонте 2024–2026 гг., «энзалутамид» – 0,92–2,87 %, «апалутамид» – 0,48–1,31 %, рационального сценария – 1,19–4,27 % (табл. 6).

Таблица 5. Оценка числа предотвращенных смертей и вклада в достижение целевых показателей государственной программы (составлено авторами с учетом данных [1, 6])
 Table 5. Number of prevented deaths and contributions in achieving target values of the state program (compiled by the authors taking into account data [1, 6])

Год Year	Число смертей, которые необходимо предотвратить для достижения цели государственной программы Number of deaths that must be prevented relative to 2022 in achieving target of the state program	Переход к сценарию «даролутамид» Transition to the Darolutamide scenario		Переход к сценарию «энзалутамид» Transition to the Enzalutamide scenario		Переход к сценарию «апалутамид» Transition to the Apalutamide scenario		Переход к рациональному сценарию Transition to the Rational scenario	
		Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value
2024	1386	308	22,21	121	8,72	63	4,57	157	11,34
2025	2076	764	36,81	288	13,86	145	7,00	395	19,01
2026	2764	1087	39,34	378	13,68	173	6,27	563	20,37
Всего Total		2159		787		382		1115	

Таблица 6. Оценка изменения смертности от рака предстательной железы (расчеты авторов, данные [6])
 Table 6. Changes in mortality from prostate cancer (calculated by the authors, data [6])

Год Year	Общее число смертей Total number of deaths	Переход к сценарию «даролутамид» Transition to the Darolutamide scenario		Переход к сценарию «энзалутамид» Transition to the Enzalutamide scenario		Переход к сценарию «апалутамид» Transition to the Apalutamide scenario		Переход к рациональному сценарию Transition to the Rational scenario	
		Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution in achieving target value
2024	13 186	308	2,33	121	0,92	63	0,48	157	1,19
2025	13 186	764	5,79	288	2,18	145	1,10	395	2,99
2026	13 186	1087	8,25	378	2,87	173	1,31	563	4,27
Всего Total		2159		787		382		1115	

Оценка дополнительных затрат и стоимости одной сохраненной жизни

Стоимость терапии целевой популяции пациентов за 3 года в условиях текущей практики оценивается в 40,74 млрд руб. (рис. 3). Сценарий «энзалутамид» характеризуется наибольшими затратами бюджета на терапию целевой популяции: 88,92 млрд руб. за 3 года (на 48,18 млрд руб. больше, чем при текущей практике). При рациональном сценарии затраты составляют 61,49 млрд руб. (на 20,75 млрд руб. больше): расходы при переходе от более дешевой терапии комбинацией доцетаксел + АДТ к более дорогостоящей с применением даролутамида частично компенсируются переходом с наиболее дорогостоящего энзалутамида.

С учетом оценки числа предотвращенных смертей и потребности в дополнительном финансировании

при переходе от текущей практики к различным сценариям предлагаемой терапии определена стоимость одной сохраненной жизни (табл. 7).

В среднем за 3 года стоимость одной сохраненной жизни в условиях терапии всех пациентов комбинацией с даролутамидом составляет 17,8 млн руб., с энзалутамидом — 61,2 млн руб., с апалутамидом — 65,5 млн руб. (несмотря на более низкую стоимость терапии по сравнению с другими ИАР 2-го поколения, стоимость одной сохраненной жизни в случае сценария «апалутамид» оказывается выше прочих, поскольку терапия апалутамидом, по данным сетевого метаанализа [3], характеризовалась более низкой эффективностью, что приводит к более низкому числу сохраненных жизней). В свою очередь, в случае рационального сценария стоимость одной сохраненной жизни составляет 18,6 млн руб.

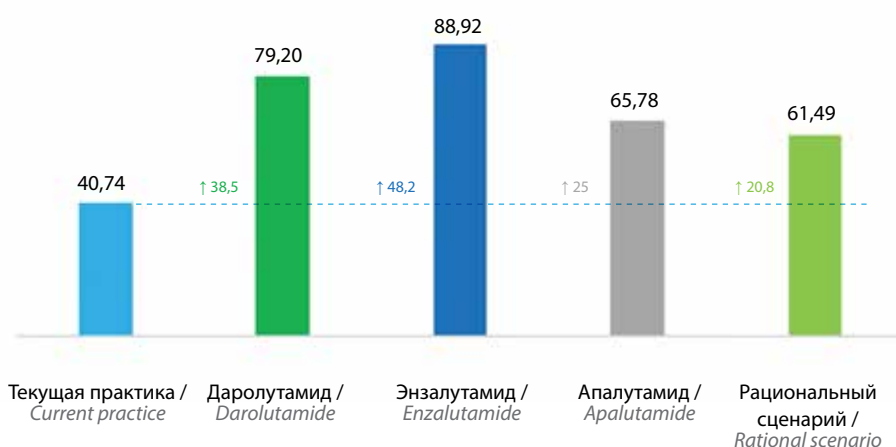


Рис. 3. Сравнение годовых расходов бюджета, млрд руб. (расчеты авторов)
 Fig. 3. Comparison of annual budget spending, billions of rubles (calculated by the authors)

Таблица 7. Оценка стоимости одной сохраненной жизни, млн руб. (расчеты авторов)
 Table 7. Cost of one saved life, millions of rubles (calculated by the authors)

Год / Year	Переход к сценарию «даролутамид» / Transition to the Darolutamide scenario		Переход к сценарию «энзалутамид» / Transition to the Enzalutamide scenario		Переход к сценарию «апалутамид» / Transition to the Apalutamide scenario		Переход к рациональному сценарию / Transition to the Rational scenario	
	Дополнительные затраты / Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни / Cost of one saved life	Дополнительные затраты / Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни / Cost of one saved life	Дополнительные затраты / Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни / Cost of one saved life	Дополнительные затраты / Additional costs	Стоимость одной сохраненной жизни / Cost of one saved life
2024	7123,1	23,1	9731,7	80,5	5510,7	87,0	3718,3	23,7
2025	13 032,5	17,1	16 734,9	58,1	8817,2	60,7	7000,6	17,7
2026	18 309,3	16,8	21 712,9	57,4	10 716,0	61,8	10 038,0	17,8
2024–2026	38 464,9	17,8	48 179,5	61,2	25 043,9	65,5	20 756,9	18,6

Анализ чувствительности

В случае перехода к сценарию «даролутамид» наибольшее влияние на полученные результаты оказывает доля пациентов, получающих терапию комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ; в случаях перехода к сценариям «энзалутамид» и «апалу-

тамид» – сравнительная эффективность комбинаций энзалутамид + АДТ и апалутамид + АДТ по критерию ОВ по сравнению с комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ; а в случае рационального сценария – численность целевой популяции пациентов (рис. 4).

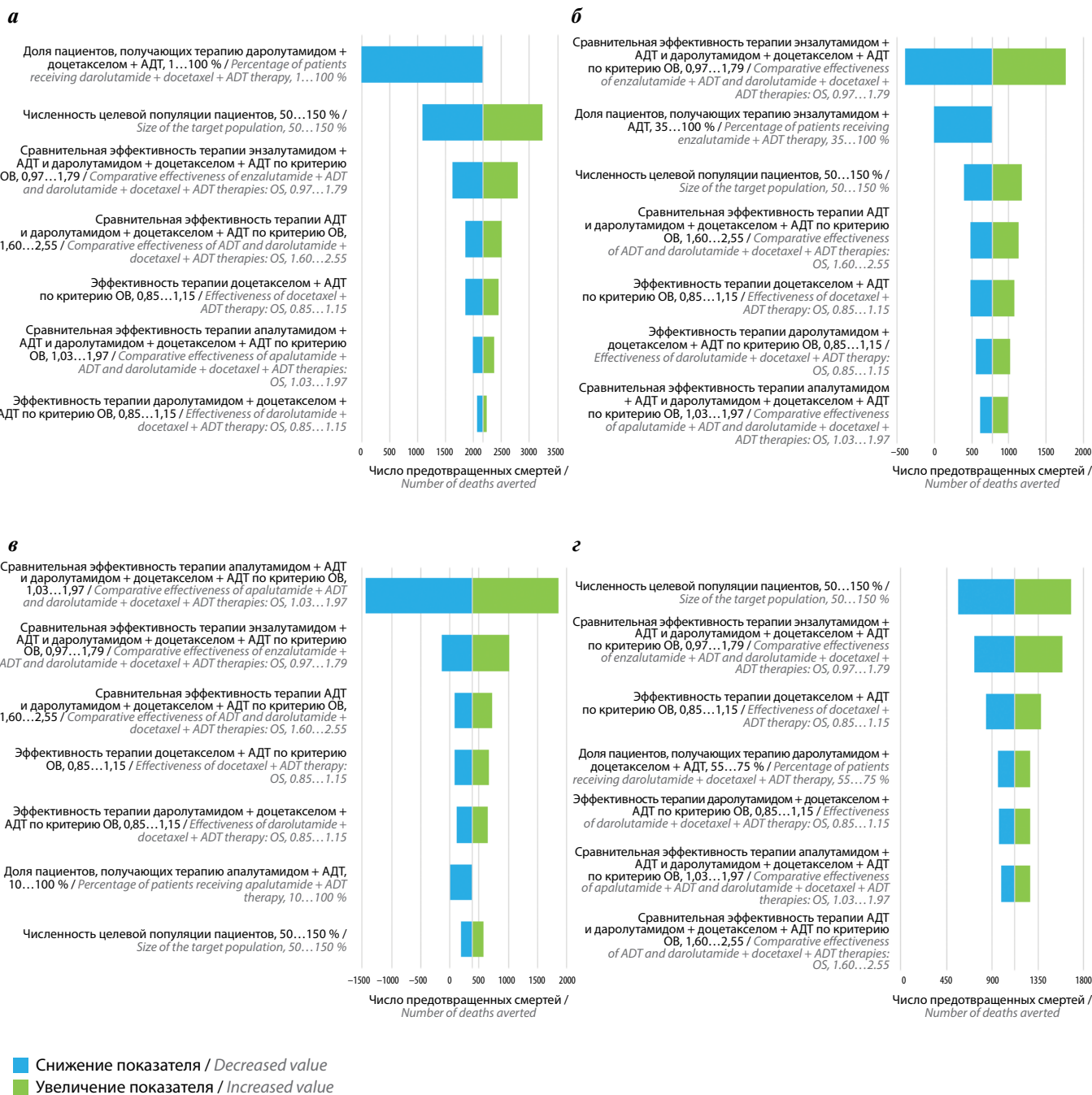


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности числа предотвращенных смертей за 3 года в результате перехода к различным сценариям предлагаемой практики (расчеты авторов): а – даролутамид; б – энзалутамид; в – апалутамид; г – рациональный сценарий. АДТ – андрогендепривационная терапия; ОВ – общая выживаемость

Fig. 4. Sensitivity analysis: number of prevented deaths in 3 years due to transition to different scenarios of the proposed practice (calculated by the authors): а – Darolutamide; б – Enzalutamide; в – Apalutamide; г – Rational scenario. ADT – androgen deprivation therapy; OS – overall survival

Обсуждение

Терапия всех пациентов из целевой популяции комбинацией даролутамид + доцетаксел + АДТ сопряжена с дополнительными бюджетными расходами в размере около 38,5 млрд руб. за 3 года. При этом данный вариант предлагаемой практики характеризуется наименьшей стоимостью одной сохраненной жизни – 17,8 млн руб. В свою очередь, в условиях рационального сценария при сохранении почти в 2 раза меньшего количества жизней (1115 случаев против 2159 в сценарии «даролутамид») необходимое увеличение бюджетных расходов также почти в 2 раза ниже (21 млрд руб.). В итоге стоимость одной сохраненной жизни оказывается незначительно выше – 18,6 млн руб.

Однако не все регионы располагают необходимым объемом средств для перевода пациентов на эффективную терапию с менее дорогостоящих альтернатив. Поэтому в условиях ограниченного финансирования возможно рассматривать варианты перемещения пациентов между различными сценариями инновационной дорогостоящей терапии. Согласно полученным результатам, использование у пациентов с впервые выявленным мГЧРПЖ даролутамида вместо энзалутамида и апалутамида позволяет не только предотвращать смерти, но и экономить бюджетные средства. Если в условиях рационального сценария терапия даролутамидом будет использоваться только вместо апалутамида и энзалутамида (а доля пациентов, получающих доцетаксел + АДТ, останется на уровне текущей практики – 34 %), то в масштабах страны количество предотвращенных смертей за 3 года составит 497 случаев, а экономия бюджетных средств – около 1,5 млрд руб.

Следует отметить, что к числу основных ограничений проведенного исследования относится использование для моделирования исходов терапии точечных оценок сравнительной эффективности по критерию показателя ОВ на основании материалов сетевого метаанализа [3]: терапия с использованием даролутамида статистически значимо превосходит терапию с использованием апалутамида, в то время как по сравнению с комбинацией энзалутамид + АДТ статистически значимые различия отсутствуют. Поэтому разница в числе сохраненных жизней в сценариях «даролутамид» и «энзалутамид» не является статистически значимой.

Другим ограничением является то, что в сетевом метаанализе [3] в качестве исходных данных по показателю ВБП для клинических исследований энзалутамида (ARCHES) и апалутамида (TITAN) были взяты данные по конечной точке «выживаемость без радиологической прогрессии», а для исследования даролутамида (ARASENS) – данные по конечной точке «время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы» (с учетом доступности данных

в открытых источниках). При этом, например, по результатам исследования ARCHES, для которого по общей популяции пациентов с мГЧРПЖ доступны данные по обеим указанным конечным точкам, ОР по конечной точке «время до развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы» меньше, чем по конечной точке «выживаемость без радиологической прогрессии»: 0,28 и 0,39 соответственно [21]. С учетом данного факта и экспертного мнения авторов результаты сетевого метаанализа [3] в части ОР по показателю ВБП для даролутамида по сравнению с другими сценариями терапии, вероятно, занижены. В связи с этим вследствие использованной методики расчетов в настоящем исследовании затраты на терапию с применением энзалутамида и апалутамида также, вероятно, занижены. Это говорит о возможной консервативности полученных результатов в отношении экономических преимуществ сценариев «даролутамид» и рационального по сравнению со сценариями «энзалутамид» и «апалутамид».

Также к числу ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов, относится использование данных зарубежных клинических исследований для моделирования длительности терапии и выживаемости пациентов. В условиях российской системы здравоохранения выводы, полученные в ходе зарубежных исследований, не всегда могут быть применимы для моделирования рутинной клинической практики.

Наконец, в рамках маркетингового исследования IPSOS, результаты которого были использованы для определения структуры назначений вариантов терапии пациентов с мГЧРПЖ в текущей практике, к пациентам с высоким объемом опухолевого поражения были отнесены пациенты с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 8 , наличием костных или висцеральных метастазов, в то время как в РКИ, входящих в состав сетевого метаанализа [3], сумма баллов по шкале Глисона не используется в качестве критерия определения высокого объема опухолевого поражения.

Заключение

Ежегодно в России до 9092 пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения могут приступить к терапии с использованием нестероидных антиандрогенов 2-го поколения, АДТ в монорежиме или доцетаксела в комбинации с АДТ.

По сравнению с текущей практикой в сценарии «даролутамид» на горизонте 3 лет в России возможно снижение смертности от РПЖ на 2159 случаев (22–39 % вклада в снижение смертности от ЗНО, необходимого для достижения цели государственной программы «Развитие здравоохранения»), в сценарии «энзалутамид» – на 787 случаев (9–14 % вклада),

в сценарии «апалутамид» – на 382 случая (5–7 % вклада), а в рациональном сценарии – на 1115 случаев (11–20 % вклада).

Стоимость одной сохраненной жизни в сценарии «даролутамид» составляет 17,8 млн руб., в сценарии «энзалутамид» – 61,2 млн руб., в сценарии «апалутамид» – 65,5 млн руб., а в рациональном – 18,6 млн руб.

Применение ИАР 2-го поколения для лечения пациентов с мГЧРПЖ и высоким объемом опухолевого поражения вносит количественно измеримый вклад в снижение смертности от ЗНО в России, при этом использование даролутамида характеризуется наилучшим соотношением затрат на проводимую терапию и ожидаемого клинического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Правительства России от 29.11.2022 № 2161 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Resolution of the Government of the Russian Federation No. 2161 dated 29.11.2022 “Amendments to the State Program of the Russian Federation “Development of healthcare”. (In Russ.).
2. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 27.04.2022. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/647/original/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB_27.04.2022.pdf?1651215616 (дата обращения 17.07.2023). Protocol of the Ministry of Health of Russia Comission meeting on establishing of lists of pharmaceuticals for medical use and minimal range of pharmaceutical necessary for providing medical care from 27.04.2022. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/647/original/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB_27.04.2022.pdf?1651215616 (accessed 17.07.2023). (In Russ.).
3. Zhou Z., Liu S., Mei J. et al. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncol* 2023;62(9):1083–90. DOI: 10.1080/0284186X.2023.2241985
4. Hussain M., Tombal B., Saad F. et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. *J Clin Oncol* 2023;41(20):3595–607. DOI: 10.1200/JCO.23.00041
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с. Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
6. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
8. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (дата обращения 09.01.2024). Clinical guideline. Prostate cancer. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/12_3 (accessed on 09.01.2024). (In Russ.).
9. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Проект. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/10/kr_rpzh-1.pdf (дата обращения 14.06.2024). Clinical guideline. Prostate cancer. Project. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/10/kr_rpzh-1.pdf (accessed on 14.06.2024). (In Russ.).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бусерелин-лонг. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fac4c356-3565-4036-ac1f-5cf6d4964cbe (дата обращения 09.01.2024). Instructions for Buserelin-long medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fac4c356-3565-4036-ac1f-5cf6d4964cbe (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Золадекс. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e64d22c6-b3e9-4424-9fa9-00af016903b2 (дата обращения 09.01.2024). Instructions for Zoladex medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e64d22c6-b3e9-4424-9fa9-00af016903b2 (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нубека. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e8a5a1e-170e-433a-a5c1-ba18c98dfa5a&t= (дата обращения 09.01.2024). Instructions for Nubeka medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e8a5a1e-170e-433a-a5c1-ba18c98dfa5a&t= (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Доцетаксел. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по:

- https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=86b75807-78af-4b8e-b2f2-e195c077675c (дата обращения 09.01.2024).
Instructions for Docetaxel medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=86b75807-78af-4b8e-b2f2-e195c077675c (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элигард. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8832cff2-b66c-44d5-99c4-4dc730361893 (дата обращения 09.01.2024).
Instructions for Eligard medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8832cff2-b66c-44d5-99c4-4dc730361893 (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диферелин®. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4baf8328-2e9a-4ea0-837b-0c67e52b62ee (дата обращения 09.01.2024).
Instructions for Diphereline® medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4baf8328-2e9a-4ea0-837b-0c67e52b62ee (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
16. Общая характеристика лекарственного препарата Эрлеада. Доступно по: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1500838431> (дата обращения 09.01.2024).
General characterization of Erleada pharmaceutical. Available at: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1500838431> (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
17. Общая характеристика лекарственного препарата Кстанди. Доступно по: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1489015281> (дата обращения 09.01.2024).
General characterization of Xtandi pharmaceutical. Available at: <https://lk.regmed.ru/Register/GetPDFfromDA?ID=1489015281> (accessed 09.01.2024). (In Russ.).
18. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Хачатрян Г.Р. и др. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. М., 2019.
Omelyanovsky V.V., Avksentjeva M.V., Khachatryan G.R. et al. Methodological guidelines on application of mathematical modeling in clinical-economic studies and studies using analysis of budget effect. Moscow, 2019. (In Russ.).
19. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. Вопросы онкологии 2021;67(6):768–76. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2021;67(6):768–76. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
20. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вопросы онкологии 2023;69(2):538–48. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548
Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project "Cancer control". *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(2):538–48. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548
21. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(32):2974–86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, К.М. Ньюшко, Ю.В. Макарова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev, K.M. Nyushko, Yu.V. Makarova: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing. All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

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

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Conflict of interest. The authors are responsible for the contents of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independence and objectivity of the data presented in the publication.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.06.2024. Принята к публикации: 28.06.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 08.06.2024. Accepted for publication: 28.06.2024. Published online: 00.00.0000.

Количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223

Е.А. Николаева¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, Т.М. Гелиашвили¹, А.В. Павлова¹, А.Ю. Горяинова^{3,4}, Р.А. Мурашко^{3,4}

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

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

³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Екатерина Андреевна Николаева nikoka1901@gmail.com

Введение. Системная радионуклидная терапия (РНТ) дихлоридом радия-223 одобрена для лечения костных метастазов у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) на основании результатов исследования III фазы ALSYMPCA. Применение дихлорида радия-223 увеличило общую выживаемость и обеспечило улучшение качества жизни пациентов. В настоящий момент отсутствует достоверный алгоритм оценки эффективности терапии дихлоридом радия-223 современными диагностическими методами, один из которых – количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).

Цель исследования – определить возможности количественной ОФЭКТ/КТ в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223 пациентов с костными метастазами мКРРПЖ.

Материалы и методы. В исследование включены данные 30 пациентов, получивших полный курс (6 инъекций) РНТ дихлоридом радия-223. До и после терапии проводилась позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с лигандами простатического специфического мембранного антигена, сканирование скелета, включая количественную ОФЭКТ/КТ всего тела, мониторинг перед каждым циклом РНТ показателей крови, онкомаркера простатического специфического антигена, клинического статуса и выраженности болевого синдрома. Проведены сравнение и корреляционный анализ количественных показателей накопления остеотропного радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), биохимических маркеров, клинического статуса и болевого синдрома, измеряемого с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Результаты. При сравнении количественных показателей накопления остеотропного РФЛП в костях скелета до и после РНТ статистически значимо снижалось только максимальное значение стандартизованного уровня накопления – у 25 из 30 пациентов ($p = 0,000215$). При оценке уровней простатического специфического антигена, начиная с 3-го курса, можно достоверно установить дальнейшую динамику изменения данного маркера ($p < 0,05$). При анализе групп пациентов, распределенных в зависимости от изменения болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, снижение среднего значения стандартизованного уровня накопления и болевого синдрома выявлено у 13 (59,1 %) пациентов. Снижение данного показателя без изменения болевого синдрома отмечено у 9 (40,9 %) пациентов. Различия показателей статистически значимы ($p = 0,008$).

Заключение. Наблюдается тенденция к снижению количественных показателей накопления остеотропного РФЛП после системной РНТ дихлоридом радия-223. Определяется взаимосвязь между количественными показателями накопления РФЛП, лабораторными данными и клиническим статусом пациента. Однако каждый из анализируемых показателей по отдельности не в полной мере отображает эффективность проводимой терапии, что обуславливает необходимость совокупного анализа предложенных методик.

Количественная ОФЭКТ/КТ в перспективе может получить более широкое применение и использоваться не только в целях отбора пациентов для системной РНТ дихлоридом радия-223, но и для оценки ее эффективности, поскольку обеспечивает объективизацию картины распределения РФЛП в областях метастазирования и коррелирует с другими методами оценки. Также она может стать важным прогностическим фактором контроля состояния пациента с мКРРПЖ.

Ключевые слова: костный метастаз, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, дихлорид радия-223, радионуклидная терапия

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д. и др. Количественная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223. Онкоурология 2024;20(2):74–86.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-74-86>

Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy

E.A. Nikolaeva¹, A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov^{1,2}, T.M. Geliashvili¹, A.V. Pavlova¹, A.Yu. Goryainova^{3,4}, R.A. Murashko^{3,4}

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

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

³Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

⁴Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Ekaterina Andreevna Nikolaeva nikoka1901@gmail.com

Background. Systemic radionuclide therapy (RNT) with radium-223 was approved for treatment of bone metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) based on the results of the phase III ALSYMPCA trial. Radium-223 increases overall survival and improves quality of life of the patients. At the moment, there is no unified algorithm for assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy using modern diagnostic methods, one of which is quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT).

Aim. To determine the capabilities of quantitative SPECT/CT in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy in patients with bone metastases of CRPC.

Materials and methods. The study included 30 patients who received a full course (6 injections) of RNT with radium-223, who before and after therapy underwent PET/CT with prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands and skeletal scans, including quantitative SPECT/CT of the whole body; before each RNT cycle, blood parameters, tumor marker prostate-specific antigen, clinical status, and severity of pain were measured. A comparison and correlation analysis of quantitative parameters of the bone-seeking radiopharmaceutical accumulation, biochemical markers, clinical status, and pain syndrome measured using a visual analogue scale, were performed.

Results. Comparison of the quantitative characteristics of bone-seeking radiopharmaceutical accumulation in the skeletal bones before and after RNT showed that only the maximal standardized uptake value (SUV_{max}) decreased significantly in 25 of 30 patients ($p = 0.000215$). Considering prostate-specific antigen levels, starting from the 3rd course it was possible to statistically reliably establish further dynamics of changes in this marker ($p < 0.05$). When analyzing groups of patients divided depending on the changes in pain syndrome per the VAS scale, a decrease in SUV_{mean} and pain syndrome was detected in 13 (59.1 %) patients. Without changes in pain syndrome intensity, SUV_{mean} decreased in 9 (40.9 %). The differences in indicators were statistically significant ($p = 0.008$).

Conclusion. There is a tendency towards a decrease in the quantitative indicators of radiopharmaceutical accumulation after systemic RNT with radium-223 dichloride. The relationship between quantitative indicators of the bone-seeking radiopharmaceutical accumulation, laboratory parameters and clinical status is observed. However, each of the analyzed indicators separately does not fully reflect the effectiveness of the therapy.

In the future, quantitative SPECT/CT may become more widely used not only for selecting patients for systemic RNT with radium-223 dichloride, but also for assessing its effectiveness since it provides objective view of the distribution pattern of radiopharmaceutical in areas of metastasis and correlates with other assessment methods. It can also become an important prognostic factor in monitoring the condition of patients with mCRPC.

Keywords: bone metastasis, metastatic castration-resistant prostate cancer, quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography, radium-223 dichloride, radionuclide therapy

For citation: Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D. et al. Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography in assessing the effectiveness of radium-223 dichloride therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):74–86. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-74-86>

Введение

При метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ) чаще поражаются кости, а распространение на внутренние органы и мягкие ткани происходит гораздо реже. Метастазы в костях встречаются у 90 % пациентов с мКРРПЖ [1, 2] и могут быть связаны со значительными клиническими осложнениями, включая боль, патологические переломы и компрессию спинного мозга, что существенно снижает мобильность пациентов и ухудшает качество жизни [3, 4]. Кроме того, наличие костных метастазов связано со снижением общей выживаемости [5]. Истощение гемопоэтического костного мозга вследствие распространения опухолевого процесса признано основной причиной канцерспецифической смертности при мКРРПЖ [6]. Для решения этой проблемы разрабатываются новые методы лечения, в том числе с применением новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [7].

Системная радионуклидная терапия (РНТ) дихлоридом радия-223 одобрена для лечения костных метастазов у пациентов с мКРРПЖ на основании результатов международного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы ALSYMPCA. В этом исследовании продемонстрировано, что применение дихлорида радия-223 увеличивает общую выживаемость (медиана 14,9 мес против 11,3 мес; отношение рисков 0,70; 95 % доверительный интервал 0,58–0,83; $p < 0,001$), приводя к снижению риска смерти на 30 % по сравнению с плацебо. Оценка всех основных конечных точек вторичной эффективности также показала преимущество дихлорида радия-223 по сравнению с плацебо [8]. Результаты последующих исследований подтвердили эффективность этой терапии в снижении риска костных событий [9] независимо от предшествующего применения доцетаксела [10]. Также применение дихлорида радия-223 обеспечивает улучшение качества жизни пациентов [11]. При этом эффективность терапии не зависела от наличия и выраженности болевого синдрома [12]. Кроме того, дихлорид радия-223 характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой миелосупрессии независимо от предшествующего применения доцетаксела [8, 10]. В исследовании С. Parker и соавт. наиболее частые нежелательные явления — боль в костях, тошнота и анемия [8].

Сцинтиграфия костей с использованием остеотропных РФЛП — «золотой стандарт» визуализации костных метастазов при мКРРПЖ [13]. С появлением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), эффективность диагностики значительно улучшилась по сравнению с двухмерной визуализацией [14]. Остеотропные РФЛП также позволяют применять тераностический подход, определяя активные метастатические очаги для накопления дихлорида

радия-223 [15]. В более ранних исследованиях показано, что большое количество очагов с остеометаболической активностью, выявленное при сканировании костей, — дополнительный фактор риска у пациентов с мКРРПЖ. В исследовании N.J. Vogelzang и соавт. большое количество костных метастазов было ассоциировано с повышенным риском цитопении [15]. Хотя частота анемии была сопоставима в разных группах пациентов, получавших дихлорид радия-223 и плацебо, тромбоцитопения чаще наблюдалась в группе пациентов, получавших РНТ. Показано, что высокая опухолевая нагрузка, определенная с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с $^{18}\text{F-NaF}$, связана с низкой общей выживаемостью после РНТ [16]. С низкой общей выживаемостью также связан повышенный индекс сканирования скелета, определяемый с помощью полуавтоматической оценки метастатического поражения костей по данным планарного исследования [17]. Но этот подход недостаточно точен, эффективен и удобен вследствие влияния эффекта суммирования и прочих недостатков двухмерной визуализации и недоступности используемого программного обеспечения для большинства отделений радионуклидной диагностики [18, 19].

В течение многих лет ОФЭКТ/КТ не применялась для количественной визуализации. Однако появление нового оборудования и программного обеспечения, в том числе для коррекции затухания на основе компьютерной томографии (КТ), коррекции рассеяния и коррекции эффектов частичного объема, позволило добиться значительного улучшения количественного анализа с помощью ОФЭКТ/КТ [20]. Современные возможности позволяют проводить количественную оценку данных ОФЭКТ/КТ так же, как и при ПЭТ/КТ, включая подсчет параметров оценки стандартизированного уровня накопления (SUV).

Не у всех пациентов с мКРРПЖ наблюдается должный клинический эффект при лечении костных метастазов, а в отечественной и зарубежной практике нет надежного, стандартизированного протокола оценки состояния пациента, получающего/закончившего терапию. Это обуславливает необходимость разработки алгоритма оценки эффективности терапии современными диагностическими методами [13].

В настоящее время решение о прекращении терапии дихлоридом радия-223 и переходе к другой линии лечения принимается при выполнении любых 2 из 3 условий прогрессирования заболевания: ухудшении клинического состояния, росте уровня простатического специфического антигена (ПСА), рентгенологическом прогрессировании. Однако стоит отличать истинное прогрессирование от псевдопрогрессирования. При последнем могут наблюдаться такие явления, как усиление болевого синдрома, увеличение количества и размеров очагов по данным рентгенологической визуализации

и феномен вспышки при сцинтиграфии. Эти критерии ответа не являются достаточно специфичными для оценки терапии костных метастазов.

Другие рутинные исследования, которые используются для оценки клинического ответа, включают уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ПСА. Однако следует отметить, что, хотя терапия дихлоридом радия-223 увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, он относительно умеренно влияет на уровень ПСА в сыворотке. В частности, в исследовании С. Parker и соавт. снижение уровня ПСА в крови на $\geq 30\%$ было достигнуто только у 16 % пациентов, получавших РНТ, по сравнению с 6 %, получавшими плацебо ($p < 0,001$) [8]. Эти результаты объясняются механизмом действия дихлорида радия-223, который не оказывает прямого эффекта на рецепторы андрогенов и относительно умеренно влияет на уровень ПСА [20]. Таким образом, повышение уровня ПСА само по себе не должно быть показанием к прекращению РНТ, как и отсутствие противоболевого эффекта [21] (хотя и было установлено, что РНТ уменьшает боль у некоторых пациентов [8, 22]).

Количественную ОФЭКТ/КТ в перспективе можно использовать не только для определения показаний к РНТ дихлоридом радия-223 (тераностический подход), но и для оценки ее эффективности и прогноза выживаемости пациентов с мКРРПЖ.

Цель исследования – определить возможности количественной ОФЭКТ/КТ в оценке эффективности терапии дихлоридом радия-223 пациентов с костными метастазами при мКРРПЖ.

Материалы и методы

Проводились сравнение и корреляционный анализ количественных показателей накопления остеотропного РФЛП в костях скелета (процент введенной активности – %ID), среднего и максимального значения SUV (SUV_{mean} и SUV_{max}), биохимических маркеров (ЩФ, ЛДГ, ПСА), клинического статуса (шкала Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), индекс Карновского) и болевого синдрома (баллы, определяемые с помощью визуальной аналоговой шкалы).

В исследование были включены пациенты с мКРРПЖ, соответствующие следующим критериям отбора:

- критерии назначения системной РНТ дихлоридом радия-223;
- сканирование скелета, включая количественную ОФЭКТ/КТ всего тела, не более чем за 1 мес до начала терапии и через 1 мес после ее завершения;
- ПЭТ/КТ с лигандами простатического специфического мембранного антигена (ПСМА) не более чем за 1 мес до начала терапии и через 1 мес после ее завершения;

- полный курс (6 инъекций) РНТ дихлоридом радия-223;
- отсутствие одновременного проведения другой системной терапии (антиандрогены нового поколения, химиотерапия). Все пациенты получали остеомодифицирующую терапию 1 раз в 28 дней через 2–7 дней после введения дихлорида радия-223 и андроген-депривационную терапию (при отсутствии предшествующей хирургической кастрации);
- ежемесячный мониторинг общего и биохимического анализа крови, онкомаркера ПСА, клинического статуса и выраженности болевого синдрома.

Для выявления истинной распространенности заболевания перед началом РНТ и оценки ее эффективности после завершения проводилась ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА (^{18}F -ПСМА-1007, ^{68}Ga -ПСМА-11). От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение диагностических и терапевтических процедур и на обработку персональных данных.

Лечение дихлоридом радия-223 включало 6 введений с интервалом 4 нед и активностью, зависящей от массы тела (55 кБк/кг). В случае цитопении в процессе РНТ последующие циклы откладывались до 8-й недели после предыдущего введения, чтобы обеспечить восстановление показателей крови. Лечение считалось завершенным у пациентов, получивших все 6 инъекций. Уровень ПСА, биохимические параметры и количество клеток крови измеряли исходно и каждый месяц перед очередным введением РФЛП. Цитопения была классифицирована в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 4.03 [23]. В этом исследовании мы принимали за цитопению любое снижение элементов клеток крови, соответствующее степени II или выше.

Сканирование скелета проводилось не более чем за 30 дней до первого введения и через 25–42 дня после последнего. Пациенты получали в среднем 532 ± 56 МБк остеотропного РФЛП (фосфотех ^{99m}Tc , «Диамед», Россия) внутривенно. Эффективная доза составляла 3,0–3,8 мЗв. Исследование проводилось в гибридной гамма-камере Discovery 670 DR (GE Healthcare). Через 3 ч после инъекции РФЛП были получены планарные сцинтиграммы всего тела в передней и задней проекциях (движение стола 15 см/мин, матрица 1028×256). После этого была выполнена ОФЭКТ/КТ всего тела (на уровне от плеч до середины бедра, руки были подняты за голову, размер матрицы 128×128 , 32 шага по 10 с). Затем была выполнена низкодозная КТ без контрастного усиления (напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 80 мА) для коррекции затухания и анатомического картирования. Эффективная доза при КТ всего тела составляла 3,4–3,7 мЗв. Изображения были реконструированы

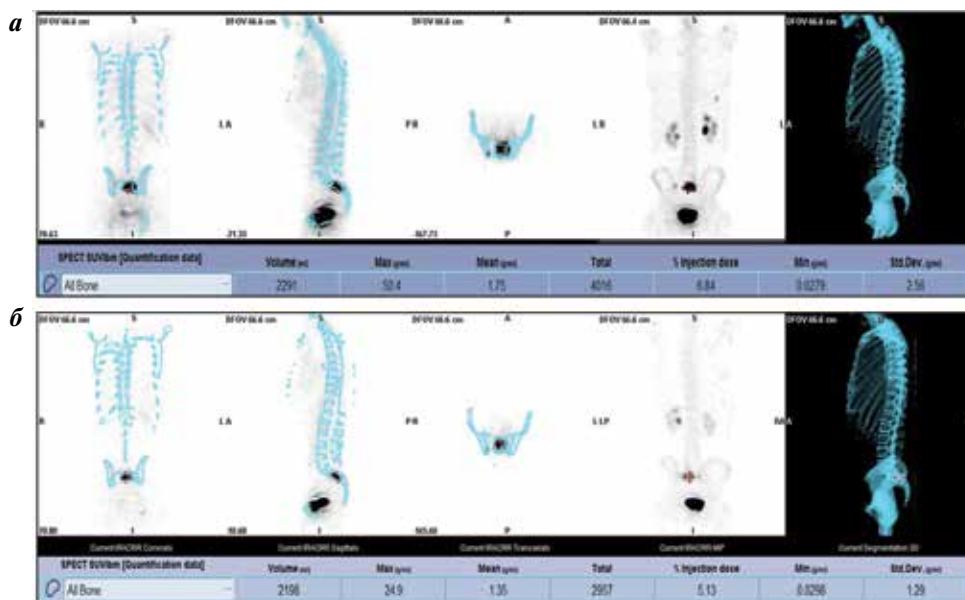


Рис. 1. Пример количественной оценки накопления радиофармацевтического лекарственного препарата в динамике в костях скелета, выделенных путем автоматической сегментации: а – до начала терапии; б – через 1 мес после окончания терапии. Наблюдается снижение количественных показателей

Fig. 1. An example of quantitative assessment of radiopharmaceutical accumulation over time in skeletal bones identified by automatic segmentation: a – before the start of therapy; b – 1 month after the end of therapy. There is a decrease in quantitative indicators

с использованием итеративного алгоритма. Реконструированные данные ОФЭКТ были совмещены с изображениями КТ на специальной рабочей станции Xeleris 4.1 (GE Healthcare). Для количественной оценки поглощения фосфотеха ^{99m}Tc данные ОФЭКТ были скорректированы с учетом затухания, рассеяния и восстановления разрешения с использованием специального программного алгоритма Evolution (GE Healthcare). Результаты исследований были оценены 2 опытными специалистами в области ядерной медицины. Настройка и калибровка гамма-камеры проводились в соответствии с графиком регламентных работ.

Интересующие объемы скелета определялись с помощью автоматической сегментации Q.Volumetrix (GE Healthcare). Сначала кости были сегментированы с использованием плотности, измеренной с помощью КТ (нижний порог + 200 единиц Хаунсфилда). Области за пределами скелета, такие как кальцинаты в сосудах, тщательно исследовались и исключались вручную. Таким образом, полученный интересующий объем представлял собой весь центральный отдел скелета от плеч до уровня середины бедра (рис. 1). Затем были определены следующие показатели поглощения индикатора в интересующем объеме костной ткани: SUV_{max} , SUV_{mean} , %ID.

Статистический анализ проводили с использованием коммерческой программы StatTech v.3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с при-

менением критерия Шапиро–Уилка. Различия в параметрах между группами пациентов сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Направление и тесноту корреляционной связи 2 показателей оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с использованием метода линейной регрессии.

Результаты

Проанализированы результаты терапии 30 пациентов, соответствующих критериям включения и получивших системную РНТ дихлоридом радия-223 с октября 2021 г. по август 2023 г. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1–3.

Проводился анализ 3 количественных показателей накопления РФЛП в костях скелета (SUV_{max} , SUV_{mean} , %ID), оцененных до и после терапии; 3 лабораторных показателей (ЛДГ, ЩФ, ПСА), оцениваемых перед каждым введением дихлорида радия-223; и 3 параметров, отражающих клиническое состояние пациента (индекс Карновского, статус по шкале ECOG и болевой синдром в баллах по визуальной аналоговой шкале), также оцениваемых перед каждым курсом терапии (рис. 2, 3).

После терапии SUV_{max} в костях снизилось у 25 из 30 пациентов ($p = 0,000215$), SUV_{mean} и %ID – у 22 из 30 ($p = 0,308$ и $0,769$ соответственно). При сравнении

Таблица 1. Характеристика пациентов, закончивших терапию (n = 30)

Table 1. Characteristics of patients who completed therapy (n = 30)

Характеристика Characteristic	Среднее значение ± стандартное отклонение/медиана Mean value ± standard deviation/median	95 % доверительный интервал/Q ₁ –Q ₃ 95 % confidence interval/ Q ₁ –Q ₃	Min–max
Время от постановки диагноза до проведения радионуклидной терапии, лет Time from diagnosis to radionuclide therapy, years	6 ± 3	5–7	1–13
Возраст на момент начала радионуклидной терапии, лет Age at the beginning of radionuclide therapy, years	70 ± 7	67–72	58–81
Инициальный уровень простатического специфического антигена, нг/мл Baseline prostate-specific antigen, ng/mL	75	26–223	7–2285

Таблица 2. Характеристика заболевания (n = 30)

Table 2. Characteristics of the disease (n = 30)

Характеристика Characteristic	n (%)
Стадия: Stage:	
II	3 (10)
III	8 (26,7)
IV	19 (63,3)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:	
6	5 (16,7)
7	15 (50,0)
8	7 (23,3)
9	3 (10,0)

Таблица 3. Лечение, проведенное до начала радионуклидной терапии

Table 3. Treatment carried out before the start of radionuclide therapy

Лечение Treatment	n (%)
Орхиэктомия: Orchiectomy:	
применялась performed	4 (13,3)
не применялась not performed	26 (86,7)
Простатэктомия: Prostatectomy:	
применялась performed	3 (10)
не применялась not performed	27 (90)
Гормонотерапия антиандрогенами нового поколения: Hormone therapy with second-generation antiandrogens:	
абиратерона ацетат abiraterone acetate	7 (23,3)
энзалутамид enzalutamide	10 (33,3)
абиратерона ацетат + энзалутамид abiraterone acetate + enzalutamide	4 (13,3)
энзалутамид + абиратерона ацетат enzalutamide + abiraterone acetate	2 (6,7)
не применялась not performed	7 (23,3)

Лечение Treatment	n (%)
Химиотерапия: Chemotherapy:	
доцетаксел docetaxel	16 (53,3)
доцетаксел + кабазитаксел docetaxel + cabazitaxel	4 (13,3)
кабазитаксел cabazitaxel	1 (3,3)
не применялась not performed	9 (30)
Лучевая терапия области предстательной железы: Radiation therapy to the prostate area:	
применялась performed	12 (40)
не применялась not performed	18 (60)

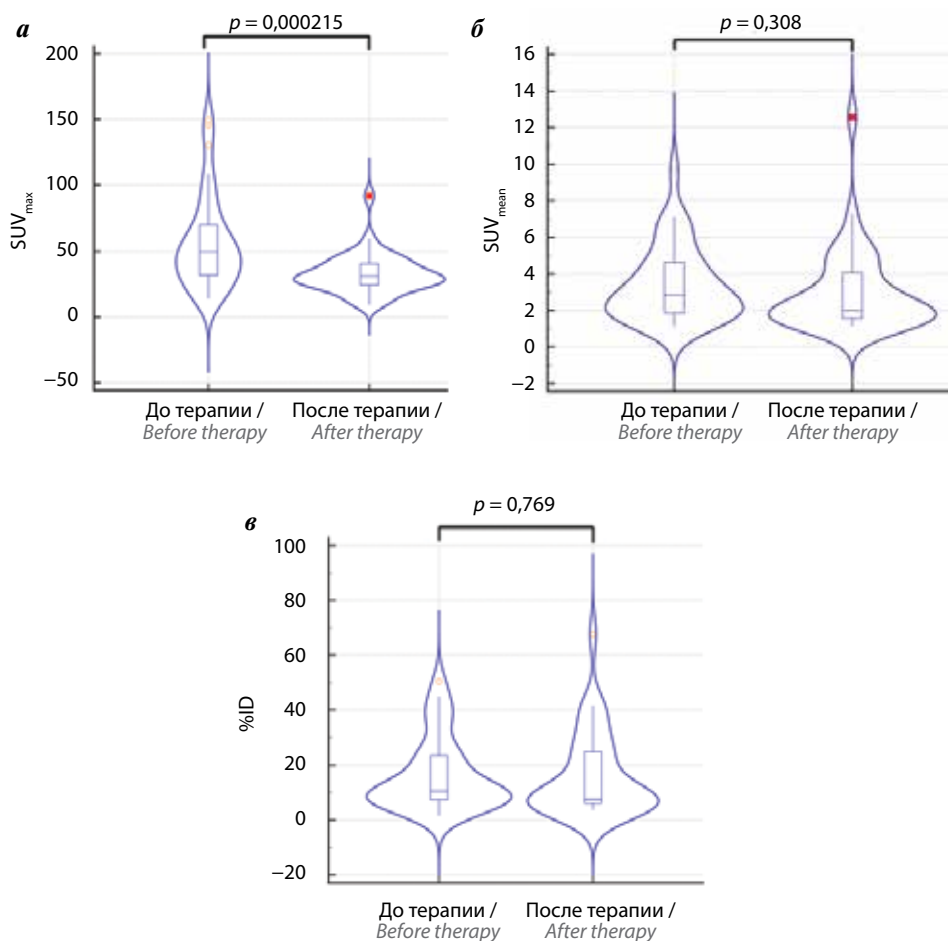


Рис. 2. Количественные показатели накопления остеотропного радиофармацевтического лекарственного препарата до и после терапии: а – максимальное значение стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}); б – среднее значение стандартизованного уровня накопления (SUV_{mean}); в – процент введенной активности (%ID)
Fig. 2. Quantitative parameters of the bone-seeking radiopharmaceutical accumulation before and after therapy: а – maximal standardized uptake value (SUV_{max}); б – mean standardized uptake value (SUV_{mean}); в – percentage injected dose (%ID)

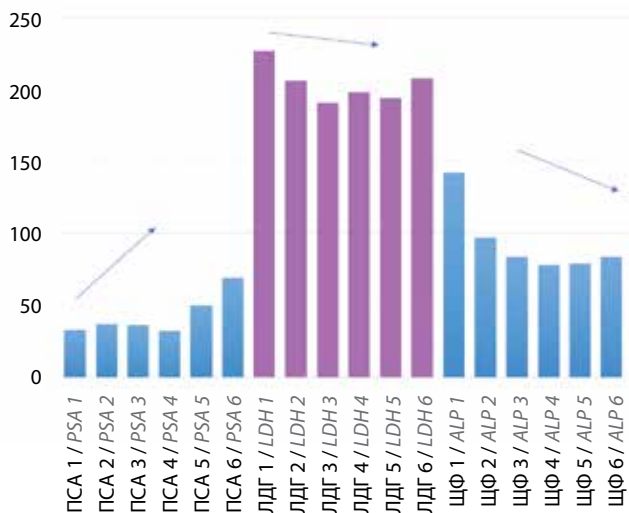


Рис. 3. Изменение медиан лабораторных показателей, измеряемых у каждого пациента перед каждым введением радия-223. Порядковый номер обозначает номер цикла, перед которым проводились измерения. Стрелками указан вектор изменения показателя. *PSA* – простатический специфический антиген; *ЛДГ* – лактатдегидрогеназа; *ЩФ* – щелочная фосфатаза

Fig. 3. Dynamics of changes in median laboratory parameters measured in each patient before each administration of radium-223. The numbers indicate the number of the cycle before which the measurements were taken. The arrows indicate the vector of change in the indicator. *PSA* – prostate-specific antigen; *LDH* – lactate dehydrogenase; *ALP* – alkaline phosphatase

количественных показателей накопления РФЛП до и после терапии статистически значимо снижалось только SUV_{max} (см. рис. 2).

В ходе анализа всех исследуемых показателей были выявлены следующие взаимосвязи. При росте уровня ЩФ во время терапии медианы количественных показателей накопления РФЛП, измеренных после терапии, были выше, чем при снижении уровня ЩФ (медиана SUV_{max} составила 34 против 27, $p = 0,044$; медиана SUV_{mean} – 5 против 2, $p = 0,074$; медиана %ID – 25 против 7, $p = 0,141$). При оценке уровней ПСА, начиная с 3-го курса, можно было достоверно установить дальнейшую динамику изменения ПСА ($p < 0,05$).

При анализе групп пациентов, распределенных в зависимости от изменения балла по визуальной аналоговой шкале (группы роста, снижения и стабилизации), снижение SUV_{mean} и болевого синдрома было выявлено у 13 (59,1 %) пациентов; снижение SUV_{mean} без изменения болевого синдрома – у 9 (40,9 %); согласованный рост обоих параметров – у 3 (37,5 % в группе роста). У 5 (62,5 %) пациентов боль не усиливалась, а SUV_{mean} снижалось. Различия показателей статистически значимы ($p = 0,008$).

При оценке клинического статуса по шкале Карновского медиана значений SUV_{mean} до терапии достоверно ($p = 0,022$) увеличивалась при ухудшении состояния пациента: при 90 % медиана SUV_{mean} составила 2 ($Q_1-Q_3 = 2-4$, $n = 20$); при 80 % – 5 ($Q_1-Q_3 = 3-6$,

$n = 20$). Также 1 пациент начал терапию при соматическом статусе 70 %. Поскольку значения 80–90 % по шкале Карновского соответствуют статусу ECOG 1, статистически значимых различий не обнаружено.

При корреляционном анализе взаимосвязи количественных показателей накопления РФЛП и лабораторных показателей, измеренных до и после РНТ, были получены следующие статистически значимые закономерности (табл. 4). Чем выше были количественные показатели (SUV_{mean} , %ID), измеренные до терапии, тем выше были исходные значения ЩФ и ПСА. После терапии при росте уровня ПСА достоверно возрастали значения %ID.

Также были выявлены следующие закономерности, которые хотя и не статистически значимы, но потенциально интересны для оценки состояния пациентов.

При анализе количественных показателей накопления РФЛП в зависимости от возраста не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,20$), однако рост данных показателей после завершения терапии чаще наблюдался у более молодых пациентов (67 ± 7 против 71 ± 6). Уровень ЛДГ и ЩФ также чаще снижался у более молодых пациентов. Болевой синдром чаще снижался у пациентов, начавших получать терапию через меньший промежуток времени после постановки диагноза (медиана 4 года); рост наблюдался при увеличении этого промежутка (медиана 9 лет); стабилизация – при медиане 6 лет ($p = 0,058$).

При росте уровня ЩФ во время терапии медианы количественных показателей накопления РФЛП, измеренных до начала терапии (SUV_{max} , SUV_{mean} , %ID), были выше, чем при снижении уровня ЩФ (медиана SUV_{max} составила 50 против 44, $p = 0,298$; медиана SUV_{mean} – 5 против 2, $p = 0,108$; медиана %ID – 24 против 9, $p = 0,060$).

При распределении пациентов на группы в зависимости от изменения уровня ЛДГ в процессе терапии (группы роста и снижения) согласованное снижение SUV_{max} и ЛДГ наблюдалось у 14 (56,0 % в группе снижения) пациентов, а согласованный рост – у 4 (80,0 % в группе роста) ($p = 0,330$). Согласованное снижение SUV_{max} и ЩФ наблюдалось у 16 (64 % в группе снижения) пациентов, согласованный рост не выявлен ($p = 0,286$). Данные тенденции сохранялись для SUV_{mean} и %ID.

Анализ изменения SUV_{mean} в зависимости от уровня ПСА показал, что при росте уровня ПСА SUV_{mean} снизилось после терапии у 17 (77,3 % в группе снижения) пациентов. Согласованный рост показателей выявлен у 3 (37,5 % в группе роста) пациентов, однако эта зависимость не была статистически значима ($p = 0,078$). Шансы на снижение показателей в группе снижения были ниже в 5,667 раза по сравнению с группой роста, различия шансов не были статистически значимыми (отношение шансов 0,176; 95 % доверительный интер-

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи количественных показателей накопления радиофармацевтического лекарственного препарата и лабораторных показателей, измеренных до и после радионуклидной терапии

Table 4. Results of correlation analysis of the relationship between quantitative characteristics of bone-seeking radiopharmaceutical accumulation and laboratory parameters measured before and after radionuclide therapy

Показатель Characteristic	Корреляционная связь Correlation		
	ρ	теснота связи по шкале Чеддока tightness of the connection per the Chaddock scale	p
SUV _{mean} и уровень щелочной фосфатазы до терапии SUV _{mean} and alkaline phosphatase level before therapy	0,552	Заметная Noticeable	0,005*
SUV _{mean} и уровень простатического специфического антигена до терапии SUV _{mean} and prostate-specific antigen level before therapy	0,482	Умеренная Moderate	0,008*
%ID и уровень щелочной фосфатазы до терапии %ID and alkaline phosphatase level before therapy	0,576	Заметная Noticeable	0,003*
%ID и уровень простатического специфического антигена до терапии %ID and prostate-specific antigen level before therapy	0,550	Заметная Noticeable	0,002*
%ID и уровень простатического специфического антигена после терапии %ID and prostate-specific antigen level after therapy	0,476	Умеренная Moderate	0,011*

*Выявленные связи статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. SUV_{mean} – среднее значение стандартизованного уровня накопления; %ID – процент введенной активности.

*The identified connections are statistically significant ($p < 0.05$).

Note. SUV_{mean} – mean standardized uptake value; %ID – percentage injected dose.

вал 0,031–1,010). Данные тенденции сохранялись для SUV_{max} и %ID.

Обсуждение

За последние 10 лет варианты лечения мКРРПЖ расширились и теперь включают цитотоксические препараты (доцетаксел и кабацитаксел), пероральную гормональную терапию, воздействующую на ось рецепторов андрогенов (энзалутамид и абиратерона ацетат), радионуклидную альфа-терапию (дихлорид радия-223), ПСМА-таргетную терапию (Lu-177, Ac-225), иммунотерапию (пембролизумаб, сипулеуцель-Т), таргетную терапию (олапариб) и остеомодифицирующие средства, которые уменьшают риск костных событий (деносумаб и бисфосфонаты) [24, 25]. Существует множество зарубежных и отечественных руководств по лечению мКРРПЖ [25–29], однако, несмотря на их обилие, не всегда очевидно, в какой последовательности и/или комбинации применять рекомендованные препараты в повседневной клинической практике. В руководствах обычно представлен ряд вариантов лечения, возможных на каждом этапе развития заболевания. Кроме того, подход к лечению может различаться в зависимости от доступности препаратов и клинических предпочтений врача.

Терапия дихлоридом радия-223 – один из нескольких одобренных методов лечения мКРРПЖ, которые, как было показано, увеличивают общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Однако все эти методы были разработаны в параллельных исследованиях в течение последних нескольких лет, а опубликованные данные об их последовательном и комбинированном использовании скудны. Таким образом, необходимо определить оптимальную последовательность или комбинацию методов лечения при отсутствии доказательств I-го уровня, которые могли бы улучшить результаты лечения конкретных пациентов.

Текущие исследования II и III фаз посвящены изменению режимов лечения дихлоридом радия-223, применению более высокой активности и определению эффективности в сочетании с энзалутамидом, даролутамидом, олапарибом, сипулеуцель-Т, доцетакселом, пембролизумабом, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 и влиянию лечения на биомаркеры [30–37].

Остаются нерешенными и другие проблемы: определение оптимального диагностического алгоритма для выделения когорты пациентов с наилучшей потенциальной клинической пользой, отсутствие единого стандартизованного протокола оценки эффективности РНТ.

Визуализация перед терапией дихлоридом радия-223 имеет решающее значение для отбора пациентов с мКРРПЖ. Известно, что висцеральные метастазы встречаются реже и наблюдаются примерно у 10 % пациентов с впервые диагностированным мКРРПЖ. Эта доля растет с течением времени, достигая 49 % [38]. Наличие висцеральных метастазов является противопоказанием для проведения РНТ, поэтому крайне важно выбрать метод визуализации, позволяющий оценить истинную распространенность опухолевого процесса. В исследовании D. Bosch и соавт. оценивалось влияние ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА на эффективность терапии дихлоридом радия-223 по сравнению с КТ [39]. Было установлено, что ни ПЭТ/КТ с ПСМА, ни КТ всего тела не позволяют предсказать биохимический ответ на терапию. Тем не менее выживаемость пациентов, которым выполнялась только КТ, была значительно меньше. Вероятнее всего, полученные данные были связаны с дефектами диагностики и недостаточной визуализацией распространенности заболевания в этой группе. Таким образом, замена КТ на ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА представляется ценным методом скрининга, позволяющим проводить терапию дихлоридом радия-223 с максимальным эффектом.

Несмотря на то что становится доступно все больше методов лечения мКРРПЖ, достоверно увеличивающих выживаемость, включая терапию радием-223, все еще существует потребность в надежных маркерах ответа на лечение. В исследовании J. Carles и соавт. оценивалось количество циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) до начала терапии [40]. Показано, что курс терапии (6 инъекций) завершило значительно большее число пациентов с исходным количеством ЦОК ≤ 5 в 7,5 мл крови, чем с количеством ЦОК > 5 (16/22, 73 % против 6/20, 30 % соответственно; $p = 0,012$). Медиана общей выживаемости пациентов, закончивших терапию, составила 16 мес. Значительно ниже была выживаемость пациентов с исходным количеством ЦОК > 5 в 7,5 мл крови (7 мес; $p = 0,026$) и исходным уровнем ЩФ ≥ 220 Ед/л (8 мес; $p = 0,028$). Количество ЦОК – перспективный прогностический фактор эффективности терапии дихлоридом радия-223. В настоящее время данный метод диагностики не используется повсеместно. При оценке ответа на проводимое лечение крайне важно помнить о феномене вспышки при сканировании скелета [41]. При этом оптимальный период для проведения повторных исследований, позволяющий избежать этого феномена, до сих пор не определен. Рабочая группа 3 по клиническим исследованиям рака предстательной железы рекомендует увеличить интервал повторного сканирования с 8 до 16 нед [42]. При интервале 8 нед неясно, обусловлено ли обнаружение новых очагов эффектом вспышки за счет репарации или это истинное прогрессирование.

До сих пор используемая качественная оценка распределения РФЛП является нестандартизированной и требует участия эксперта, что делает количественную ОФЭКТ/КТ удобной и объективной методикой оценки уровня накопления РФЛП. Данная методика, однако, пока недостаточно изучена для внедрения в повседневную клиническую практику. Для широкого практического применения количественной ОФЭКТ/КТ необходимы гармонизация и использование единого протокола. Проблема заключается в оптимизации и воспроизводимости количественных методов. Несмотря на дополнительные трудозатраты, связанные с измерением активности РФЛП в шприце до и после инъекции, калибровкой аппарата и прочими техническими мероприятиями, которые необходимы для количественной оценки, данная методика может стать полезным инструментом в арсенале чувствительных, количественных и физиологических измерений, которые мы можем предложить нашим пациентам. Необходимо дальнейшее изучение ее возможностей и определение ее места в реальной клинической практике для более точного выделения групп больных, которые могут получить от РНТ максимальную клиническую пользу.

Заключение

После системной РНТ дихлоридом радия-223 наблюдается тенденция к снижению количественных показателей накопления остеотропного РФЛП. При сравнении данных показателей до и после терапии только SUV_{max} статистически значимо снизилось после терапии у 25 из 30 пациентов ($p = 0,000215$). Поскольку количественные показатели отражают уровень патологической метаболической активности, их снижение свидетельствует о положительной динамике и эффективности проведенной терапии.

Также наблюдается тенденция роста медианы уровня ПСА, медленного снижения уровня ЛДГ и более выраженного снижения уровня ЩФ на фоне проводимой терапии. При росте уровня ЩФ во время терапии медианы SUV_{max} после терапии были выше, чем при снижении уровня ЩФ (34 против 27; $p = 0,044$), т. е. наблюдалось согласованное изменение биохимических параметров и количественных показателей накопления остеотропного РФЛП. При оценке уровней ПСА, начиная с 3-го курса, можно достоверно установить дальнейшую динамику изменения уровня ПСА ($p < 0,05$) на фоне проводимой терапии.

При анализе групп пациентов, распределенных в зависимости от изменения балла по визуальной аналоговой шкале (группы роста, снижения, стабилизации), снижение SUV_{mean} и болевого синдрома было выявлено у 13 (59,1 %) пациентов, снижение SUV_{mean} без изменения болевого синдрома – у 9 (40,9 %) пациентов, а согласованный рост обоих параметров –

у 3 (37,5 % в группе роста). У 5 (62,5 %) пациентов боль не усиливалась, а SUV_{mean} снижалось. Различия показателей статистически значимы ($p = 0,008$). При оценке клинического статуса по шкале Карновского медиана значений SUV_{mean} до терапии статистически значимо ($p = 0,022$) увеличивалась при ухудшении состояния пациента: при 90 % она составила 2 ($Q_1 - Q_3 = 2 - 4$, $n = 20$), при 80 % – 5 ($Q_1 - Q_3 = 3 - 6$, $n = 20$).

Таким образом, определяется взаимосвязь между количественными показателями накопления РФЛП, лабораторными показателями и клиническим статусом пациента. Однако каждый из них по отдельности не в полной мере отображает эффективность проводимой терапии, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения возможностей количественной ОФЭКТ/КТ.

Терапия дихлоридом радия-223 доказала свою эффективность при лечении костных метастазов у пациентов с мКРРПЖ, однако ее место до сих пор вызывает дискуссии. В последнее время в клинических рекомендациях рассматривается возможность применения ди-

хлорида радия-223 начиная с 1-й линии при мКРРПЖ или кастрационно-чувствительном РПЖ с множественными костными метастазами. Также исследуются комбинации с другими системными препаратами, в частности с энзалутамидом и ^{177}Lu -PSMA-617. При этом нет единого понимания о выборе прогностических маркеров для стратификации риска при мКРРПЖ, оценке прогноза и эффективности терапии дихлоридом радия-223. Количественная ОФЭКТ/КТ в перспективе может получить более широкое применение и использоваться не только в целях отбора пациентов для системной РНТ, но и для оценки ее эффективности, поскольку обеспечивает объективизацию картины распределения РФЛП в областях метастазирования и коррелирует с другими методами оценки. Также она может стать важным прогностическим фактором контроля состояния пациента с мКРРПЖ. Движущей силой растущего интереса к количественной ОФЭКТ/КТ также являются развитие радионуклидной тераностики и связанный с этим рост персонализированного подхода к пациенту.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
2. Pezaro C., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055
3. Smith H.S. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14(4):E373–403.
4. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s–9s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
5. Tait C., Moore D., Hodgson C. et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU Int* 2014;114(6b):E70–3. DOI: 10.1111/bju.12717
6. Riihimäki M., Thomsen H., Brandt A. et al. What do prostate cancer patients die of? *Oncologist* 2011;16(2):175–81. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0338
7. 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
8. 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
9. Sartor O., Coleman R., Nilsson S. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4
10. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7
11. Nilsson S., Cislo P., Sartor O. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27(5):868–74. DOI: 10.1093/annonc/mdw065
12. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol* 2016;70(5):875–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.002
13. Николаева Е.А., Тарачкова Е.В., Шейх Ж.В. и др. Обзор методов визуализации для оценки ответа на лечение метастазов в костях при раке предстательной железы и молочной железы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2022;3:107–14. DOI: 10.26269/tvby-7e26
14. Nikolaeva E.A., Tarachkova E.V., Sheikh Zh.V. et al. A review on imaging techniques for evaluating a response to the treatment of bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine Journal* 2022;3:107–14. (In Russ.). DOI: 10.26269/tvby-7e26
15. Helyar V., Mohan H.K., Barwick T. et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(4):706–13. DOI: 10.1007/s00259-009-1334-3
16. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):42–52.e8. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.07.027
17. Etcheberry E.C., Araujo J.C., Fox P.S. et al. Prognostic factors in patients treated with ^{223}Ra : the role of skeletal tumor burden on baseline ^{18}F -fluoride PET/CT in predicting overall survival. *J Nucl Med* 2015;56(8):1177–84. DOI: 10.2967/jnumed.115.158626
18. Ulmert D., Kaboteh R., Fox J.J. et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. *Eur Urol* 2012;62(1):78–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.037
19. Fosbøl M.Ø., Petersen P.M., Kjaer A., Mortensen J. ^{223}Ra therapy of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer:

- quantitative assessment of skeletal tumor burden for prognostication of clinical outcome and hematologic toxicity. *J Nucl Med* 2018;59(4):596–602. DOI: 10.2967/jnumed.117.195677
19. Sharifabrizi A., Kothari S., George S. et al. Optimization of radium-223 treatment of castration-resistant prostate cancer based on the burden of skeletal metastasis and clinical parameters. *Oncologist* 2023;28(3):246–51. DOI: 10.1093/oncolo/ouac245
 20. Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д. и др. Количественная оценка методом ОФЭКТ/КТ эффективности радионуклидной терапии хлоридом радия-223 костных метастазов при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2022;5(3):29–42. DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42
Nikolaeva E.A., Krylov A.S., Ryzhkov A.D. et al. Quantitative evaluation by SPECT/CT of radionuclide therapy with radium-223 chloride of bone metastases in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onkologicheskii zhurnal: lucheivaya diagnostika, lucheivaya terapiya* = *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2022;5(3):29–42. (In Russ.) DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-29-42
 21. Shore N.D. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology* 2015;85(4):717–24. DOI: 10.1016/j.urology.2014.11.031
 22. Gillissen S., Omlin A., Attard G. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257
 23. CTCAE. National Cancer Institute Enterprise Vocabulary Services website. Available at: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html> (accessed 15 December 2023).
 24. Asselah J., Sperlich C. Post-docetaxel options for further survival benefit in metastatic castration-resistant prostate cancer: questions of choice. *Can Urol Assoc J* 2013;7(1–2 Suppl 1):S11–7. DOI: 10.5489/auj.274
 25. Sathianathan N.J., Lamb A., Nair R. et al. Updates of prostate cancer staging: prostate-specific membrane antigen. *Investig Clin Urol* 2016;57(Suppl 2):S147–54. DOI: 10.4111/icu.2016.57.S2.S147
 26. Lowrance W.T., Roth B.J., Kirkby E. et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment 2015. *J Urol* 2016;195(5):1444–52. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.086
 27. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A., Horwich A. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222
 28. Saad F., Chi K.N., Finelli A. et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2015;9(3–4):90–6. DOI: 10.5489/auj.2526
 29. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):540–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii* = *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO* 2021;11(3s2):540–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-33
 30. 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 [published correction appears in *Lancet Oncol* 2019;20(10):e559]. *Lancet Oncol* 2019;20(3):408–19. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X
 31. Choudhury A.D., Kwak L., Cheung A. et al. Randomized phase II study evaluating the addition of pembrolizumab to radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(6_suppl):98. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.98
 32. Sternberg C.N., Saad F., Graff J.N. et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31(2):257–65. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.025
 33. Carles J., Alonso-Gordoa T., Mellado B. et al. Radium-223 for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with asymptomatic bone metastases progressing on first-line abiraterone acetate or enzalutamide: a single-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2022;173:317–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.06.057
 34. Marshall C.H., Fu W., Wang H. et al. Randomized phase II trial of sipuleucel-T with or without radium-223 in men with bone-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(6):1623–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4476
 35. Morris M.J., Loriot Y., Sweeney C.J. et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer* 2019;114:107–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.007
 36. Darolutamide with radium-223 or placebo and the effect on radiological progression-free survival for patients with mCSPC (CARE). *ClinicalTrials.gov*. ID NCT05771896. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05771896>
 37. Kostos L., Buteau J.P., Yeung T. et al. AlphaBet: combination of radium-223 and [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol). *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1059122. DOI: 10.3389/fmed.2022.1059122
 38. Pezaro C.J., Omlin A., Lorente D. et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:270–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.055
 39. Bosch D., van der Velden K.J.M., Oving I.M. et al. The impact of baseline PSMA PET/CT vs. CT on outcomes of Radium-223 therapy in mCRPC patients. *Annals of Oncology* 2023;34(Suppl 2):987–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2771
 40. Carles J., Castellano D., Méndez-Vidal M.J. et al. Circulating tumor Cells as a biomarker of survival and response to Radium-223 therapy: experience in a cohort of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6):e1133–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.013
 41. Iizuka J. Evaluating radium-223 response in metastatic castration-resistant prostate cancer with imaging. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(Suppl 5):16–23. DOI: 10.1111/ajco.13058
 42. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M. et al. Prostate cancer clinical trials working group 3. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702

Вклад авторов

Е.А. Николаева, А.С. Крылов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование финальной версии рукописи;
А.Д. Рыжков, Т.М. Гелиашвили: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.В. Павлова, А.Ю. Горяинова, Р.А. Мурашко: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.A. Nikolaeva, A.S. Krylov: developing the research design, article writing, editing the final version of the manuscript;

A.D. Ryzhkov, T.M. Geliashvili: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Pavlova, A.Yu. Goryainova, R.A. Murashko: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Николаева / E.A. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7954-2560>

А.С. Крылов / A.S. Krylov: <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

А.Д. Рыжков / A.D. Ryzhkov: <https://orcid.org/0000-0002-9571-801X>

Т.М. Гелиашвили / T.M. Geliashvili: <https://orcid.org/0000-0003-4122-9285>

А.В. Павлова / A.V. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0003-1308-7646>

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

Р.А. Мурашко / R.A. Murashko: <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>

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 утвержден на заседании ученого совета Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 03.10.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The protocol of the study was approved at a meeting of the Scientific Council of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of the N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation on 03.10.2022.

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

Многоцентровое неинтервенционное исследование распространенности мутаций генов гомологичной рекомбинации и подходов к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России (ADAM)

Б.Я. Алексеев^{1,2}, Ю.В. Анжиганова³, А.В. Султанбаев⁴, А.А. Быстров⁵, А.С. Орлов⁶, Г.В. Гопп⁷,
Е.И. Копыльцов⁸, А.В. Лыков⁹, В.А. Атдуев¹⁰, Г.Н. Алексеева¹¹, Л.М. Родыгин¹², С.А. Варламов¹³,
А.В. Шестаков¹⁴, М.Р. Матуров¹⁵, М.Ф. Урманцев¹⁵, Л.В. Ланкина¹⁶, Э.Л. Парсаданова¹⁷, В.Ю. Старцев¹⁸,
О.В. Ведрова¹⁹, С.Ю. Андреев¹⁹, А.А. Перевошиков¹⁹, О.А. Маилян²⁰, А.С. Калпинский²⁰

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

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

³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁶ГБОУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁷ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

⁸БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

⁹АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625048 Тюмень, ул. Шиллера, 12;

¹⁰ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 603001 Нижний Новгород, наб. Нижне-Волжская, 2;

¹¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

¹²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

¹³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁵Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450083 Уфа, ул. Шафиева, 2;

¹⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

¹⁷ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

¹⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

¹⁹ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»; Россия, 123112 Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, 21, стр. 1;

²⁰Московский 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

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний мужчин. В 2022 г. в России было зарегистрировано 48 025 новых случаев РПЖ и 12 896 случаев смерти от этого заболевания. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ продолжает оставаться одной из распространенных причин смерти мужчин.

Цель исследования – определить распространенность мутаций генов гомологичной рекомбинации (HRR) у больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ в России и выявить различия в клинических характеристиках и исходах лечения пациентов с данными мутациями и без них.

Материалы и методы. В исследование включены 329 больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ из 20 центров. Пациентам проводили молекулярно-генетический анализ с использованием секвенирования нового поколения для выявления мутаций в 14 генах HRR. Статус мутаций определяли в 3 рутинных лабораториях и дополнительно валидировали в центральной независимой лаборатории.

Результаты. Мутации генов HRR выявили у 59 (19,28 %) из 329 пациентов. Наиболее часто встречались мутации *ATM* – у 14 (4,57 %), *BRCA2* – у 14 (4,57 %), *BRCA1* – у 6 (1,96 %). Терапию 1-й линии получили все пациенты, при этом антиандрогены нового поколения и таксаны использовали чаще всего. У пациентов с мутациями генов HRR медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при терапии 1-й линии была почти в 1,5 раза меньше: 12,8 мес против 20,8 мес у пациентов без мутаций ($p = 0,048$). Выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами по ВБП при терапии 1-й линии в зависимости от группы препаратов. У пациентов общей группы медиана ВБП при терапии антиандрогенами нового поколения составила 22 мес, в то время как у пациентов, получивших таксаны, – 8,22 мес ($p < 0,05$). У пациентов с мутациями генов HRR, получивших терапию 1-й линии антиандрогенами нового поколения, медиана ВБП составила 20,5 мес, в то время как у пациентов без мутаций – 23,1 мес ($p = 0,14$). У пациентов с мутациями, получивших терапию 1-й линии таксанами, медиана ВБП составила 6,15 мес, в то время как у пациентов без мутаций – 8,55 мес ($p = 0,4$).

Заключение. В исследовании ADAM в российской популяции доля носителей мутаций генов HRR оказалась чуть ниже (19,28 %), чем в опубликованных рандомизированных исследованиях. Также отмечаются иные структура распределения и частота наиболее распространенных мутаций. Пациенты с мутациями генов HRR демонстрировали худшие показатели ВБП и более агрессивное течение заболевания, в связи с чем требуется особый подход к лечению этой группы пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гомологичная рекомбинация, мутация генов гомологичной рекомбинации, антиандроген нового поколения, секвенирование нового поколения, молекулярно-генетический анализ

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Султанбаев А.В. и др. Многоцентровое неинтервенционное исследование распространенности мутаций генов гомологичной рекомбинации и подходов к терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в России (ADAM). Онкоурология 2024;20(2):87–100.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-87-100>

Multicenter non-interventional study of prevalence of homologous recombination gene mutations and approaches to treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia (ADAM)

B. Ya. Alekseev^{1,2}, Yu. V. Anzhiganova³, A. V. Sultanbaev⁴, A. A. Bystrov⁵, A. S. Orlov⁶, G. V. Gopp⁷, E. I. Kopyltsov⁸, A. V. Lykov⁹, V. A. Atduev¹⁰, G. N. Alekseeva¹¹, L. M. Rodygin¹², S. A. Varlamov¹³, A. V. Shestakov¹⁴, M. R. Maturov¹⁵, M. F. Urmantsev¹⁵, L. V. Lankina¹⁶, E. L. Parsadanova¹⁷, V. Yu. Startsev¹⁸, O. V. Vedrova¹⁹, S. Yu. Andreev¹⁹, A. A. Perevoshchikov¹⁹, O. A. Mailyan²⁰, A. S. Kalpinskiy²⁰

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

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

³A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁴Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁶Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia;

⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

⁸Clinical Oncology Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

⁹Health Unit “Neftyanik”; 12 Shiller St., Tyumen 625048, Russia;

¹⁰Privolzhskiy District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency; 2 Nizhne-Volzhsкая Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603001, Russia;

¹¹Primorsky Regional Oncological Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

¹²N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹³Altai Regional Oncological Dispensary; 110k Zmeinogorsky Trakt, Barnaul 656045, Russia;

¹⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

¹⁵Clinic of Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Shafiyev St., Ufa 450083, Russia;

¹⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

¹⁷Sakhalin Regional Oncological Dispensary; 3 Gorky St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

¹⁸Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

¹⁹AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; Build. 1, 21 1st Krasnogvardeisky Proezd, Moscow 123112, Russia;

²⁰P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

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

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers of men. In 2022, 48,025 new PCa cases and 12,896 deaths from the disease were reported in Russia. Metastatic castration-resistant PCa still is one of the common causes of death in men.

Aim. To evaluate prevalence of homologous recombination repair gene (HRR) mutations in patients with metastatic castration-resistant PCa in Russia and to identify differences in clinical characteristics and treatment outcomes of patients with these mutations and without them.

Materials and methods. The study included 329 patients with metastatic castration-resistant PCa from 20 centers. Patients underwent molecular genetic analysis using next-generation sequencing to identify mutations in 14 HRR genes. The mutation status was determined in 3 routine laboratories and further validated in a central independent laboratory.

Results. The HRR gene mutations were detected in 59 (19.28 %) of 329 patients. The most common were *ATM* mutations – in 14 (4.57 %), *BRCA2* – in 14 (4.57 %), *BRCA1* – in 6 (1.96 %). All the patients received first-line therapy, with new-generation antiandrogens and taxanes being used most frequently. The patients with HRR gene mutations had nearly 1.5 times lower median of progression-free survival (PFS) with first-line therapy: 12.8 months vs. 20.8 months in patients without mutations ($p = 0.048$). There was statistically significant difference in PFS between the observed groups with first-line therapy depending on the treatment group. In patients of general group having been treated with new-generation antiandrogen therapy, the median of PFS was 22 months, while in patients who had received taxanes it was 8.22 months ($p < 0.05$). In patients with HRR gene mutations having been treated with first-line antiandrogens of novel generation, the median of PFS was 20.5 months, while in patients without mutations the PFS median was 23.1 months ($p = 0.14$). In patients with mutations and having been treated with first-line taxanes, the PFS median was 6.15 months, while in patients without mutations it was 8.55 months ($p = 0.4$).

Conclusion. In our ADAM study in the Russian population, the proportion of carriers of the HRR gene mutations was slightly lower (19.28 %) than that reported in published randomized trials. There is also a different distribution structure and frequency of the most frequent mutations. Patients with the HRR gene mutations exhibited worse PFS rates and more aggressive course of the disease, which requires a special approach to treatment of this group of patients.

Keywords: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, homologous recombination, mutation of homologous recombination, new generation antiandrogen, next generation sequencing, molecular genetic analysis

For citation: Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Sultanbaev A.V. et al. Multicenter non-interventional study of prevalence of homologous recombination gene mutations and approaches to treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer in Russia (ADAM). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):87–100. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-87-100>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В 2022 г. в России было зарегистрировано 48 025 новых случаев РПЖ и 12 896 случаев смерти от этого заболевания. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ составил 44,34 случая на 100 тыс. мужского населения, показатель смертности — 11,44 случая. Прирост показателя смертности за последние 10 лет составил 1,44 %, показателя заболеваемости — 16,63 %. В 2019 г. на учете в онкологических учреждениях находились 290 176 пациентов, из них в течение 5 лет и более — 140 155. Несмотря на то что у большинства мужчин (63,02 %) диагностировали локализованный РПЖ I и II стадий, а доля местно-распространенного РПЖ III стадии за последние 10 лет снизилась в 2 раза (до 14,98 %), доля метастатического РПЖ остается высокой (21,62 %). Летальность больных

РПЖ в течение 1 года с момента постановки диагноза составляет 6,36 % [1].

Несмотря на значительный прогресс в раннем выявлении и лечении локализованного РПЖ, метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мКРРПЖ) продолжает оставаться одной из распространенных причин смерти мужчин [2]. При лечении мКРРПЖ на фоне пожизненной андрогендепривационной терапии (АДТ) в мире, в соответствии с результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) II и III фаз, используют следующие препараты: антиандрогены нового поколения (энзалутамид), ингибиторы стероидогенеза (абиратерона ацетат), химиотерапевтические препараты группы таксанов (доцетаксел, кабазитаксел), радионуклидную и радиолигандную терапию (радий-223, лютеций-177-простатический специфический мембранный антиген), ингибиторы PARP (олапариб, рупапариб) и их комбинации с абира-

тероном (олапариб, нирапариб) и энзалутамидом (та-лазопариб) [3–17].

При РПЖ выявляют мутации генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR). Данные мутации выявляют примерно у 23 % больных мКРППЖ [18–19].

Для определения распространенности мутаций генов HRR в российской популяции и особенностей течения ассоциированного с ними мКРППЖ нами инициировано многоцентровое неинтервенционное проспективное когортное исследование ADAM, в котором приняли участие 20 центров.

Основная цель исследования — оценить распространенность мутаций генов HRR у пациентов с мКРППЖ. Дополнительные цели: установить частоту различных альтераций генов, связанных с данными мутациями у пациентов с мКРППЖ; определить различия демографических характеристик, схем лечения, клинических характеристик, а также исходов у пациентов с мКРППЖ и мутациями генов HRR и без них; изучить соответствие результатов исследования патогенных мутаций генов HRR при определении в опухолевой ткани и анализе циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с мКРППЖ.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, возраст ≥ 18 лет, гистологически верифицированный диагноз ацинарной аденокарциномы, наличие мКРППЖ, получение как минимум 1-й линии терапии мКРППЖ, наличие архивного биопсийного материала первичной опухоли или метастатического очага и медицинской документации. Критерий исключения — участие пациента в других клинических исследованиях.

Всего с сентября 2020 по май 2021 г. скринированы 333 пациента, из них включены в исследование 329, а 4 пациента не соответствовали критериям включения. Молекулярно-генетическая часть работы основана на анализе результатов исследования материала опухоли 329 больных и образцов крови 70 пациентов с мКРППЖ для анализа на циркулирующую опухолевую ДНК. Проведено молекулярно-генетическое исследование всех валидных образцов в целях определения наличия клинически значимых мутаций в 14 генах репарации двунитевых разрывов с помощью HRR: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*.

Материалом для исследования стали пробы ДНК, выделенные из фиксированных в 10 % забуференном формалине и залитых в парафин тканей опухоли. Исследование проводили с применением секвенирования нового поколения.

Статус мутации определяли в 3 лабораториях рутинной практики (центр лабораторной медицины Медицинского

института им. Березина Сергея, лаборатория фармакогеномики ИХБФМ СО РАН, отдел молекулярной генетики и клеточных технологий НМИЦ радиологии Минздрава России). Также в дополнительной центральной независимой лаборатории провели валидацию парафиновых блоков: реклассификацию всех положительных мутаций по базам данных, а также выборочный анализ (ресеквенирование) доступных парафиновых блоков, по результатам которого изменен статус мутаций некоторых образцов.

Сравнение когорт пациентов (с мутациями генов HRR и без них) проведено посредством точного критерия Фишера, χ^2 или t-критерия Стьюдента/Вилкоксона в зависимости от типа данных и их распределения. Исходом при построении таблиц регрессии Кокса является время до наступления смерти и отношение рисков (ОР) смерти в когортах пациентов. При этом для каждого включенного в модель фактора дана точечная оценка ОР и 95 % доверительный интервал (ДИ). Время до исхода (смерть) рассчитывалось с момента начала терапии мКРППЖ. Для оценки функции выживаемости применен метод построения кривых Каплана–Майера в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при получении 1-й и 2-й линий терапии, где в качестве условия выступает наличие или отсутствие у пациента мутаций, связанных с генами HRR.

В наблюдательное исследование включили медицинские данные 329 пациентов с мКРППЖ, соответствующих критериям. Медиана возраста составила 68 (49–86) лет. Медиана времени от установки диагноза РПЖ до даты включения в исследование ADAM составила 44,81 (4,41–69,58) мес. Медиана продолжительности болезни — 10,21 (0–70,36) мес. Большинство включенных в исследование пациентов (236 (71,73 %)) имели первичное метастатическое (*de novo*) заболевание (IV стадия), в то время как прогрессирующий РПЖ диагностирован у 93 (28,27 %): I стадия — у 2 (0,61 %), II стадия — у 37 (11,25 %), III стадия — у 54 (16,41 %). У 282 (85,71 %) пациентов сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 .

Данные о локализации и числе метастазов собирались для 2 временных точек — на момент постановки диагноза мКРППЖ и на момент включения в исследование. Критерий множественности метастазов определялся 2 способами. При известном числе метастазов единичными считали от 1 до 4, а множественными — 5 и более. При неизвестном числе метастазов их множественность определяли исходя из клинических данных пациента. Всего на момент постановки диагноза мКРППЖ множественные метастазы отмечались у 193 (58,66 %) пациентов. Наиболее распространенные локализации метастазов: кости — 268 (81,46 %), лимфатические узлы — 116 (35,26 %), легкие — 7 (2,13 %), печень — 4 (1,22 %), центральная нервная система — 3 (0,91 %). На момент включения в исследование множественные метастазы зарегистрированы у 214 (65,05 %) пациентов.

Терапию 1-й линии получили 326 (99,09 %) пациентов, из них: антиандрогены нового поколения – 149 (45,29 %), таксаны – 103 (31,31 %), абиратерона ацетат – 68 (20,67 %), радий-223 – 5 (1,52 %), митоксантрон – 1 (0,30 %). Медиана длительности терапии составила 10,36 (0,03–78,21) мес. Терапию 2-й линии получили 154 (46,81 %) пациента: антиандрогены нового поколения – 52 (15,81 %), таксаны – 58 (17,63 %), абиратерона ацетат – 27 (8,21 %), радий-223 – 11 (3,34 %), олапариб – 3 (0,91 %). Медиана длительности терапии составила 6,71 (0,03–38,47) мес. Терапию 3-й линии получили 68 (20,67 %) пациентов, медиана длительности составила 5,7 (0,69–30,81) мес. Терапию 4-й линии получили 26 (7,9 %) пациентов, медиана длительности составила 4,64 (0,79–40,5) мес. Терапию 5-й линии получили 5 (1,52 %) пациентов.

Результаты

Медиана времени от забора опухолевого материала до анализа в рамках исследования составила 3,2 года в когорте с мутациями генов HRR и 3,4 года в когорте без них. Более половины архивного материала получено с помощью биопсии предстательной железы у 254 (77,21 %) пациентов, после радикальной простатэктомии у 74 (22,49 %) и после метастазэктомии у 1 (0,30 %).

С учетом проведения секвенирования нового поколения, валидационных работ и разрешения дискордантных результатов тестов у 59 (19,28 %) пациентов был положительный статус мутации, из них у 56 (18,30 %) – в образцах опухолевой ткани (табл. 1). Положительный

статус мутаций в плазме крови выявлен у 5 (7,58 %) пациентов: *ATM* – у 3 (4,55 %), *BRCA2* – у 1 (1,52 %) и *PALB2* – у 1 (1,52 %).

Терапию 1-й линии получили все 59 (100 %) больных группы с мутациями генов HRR и 252 (98,82 %) больных группы без них, при этом медиана продолжительности терапии в группе с мутациями составила 8,52 (0,03–68,32) мес и 11,92 (0,2–78,21) мес в группе без них. Среди препаратов 1-й линии в группе с мутациями преобладали антиандрогены нового поколения (55,93 %), химиотерапию таксанами получили 40,68 % больных, а в группе без мутаций – 69,02 и 28,2 % соответственно.

Терапию 2-й линии получили 35 (59,32 %) больных группы с мутациями генов HRR и 112 (43,92 %) больных группы без них, при этом медиана продолжительности терапии в группе с мутациями составила 7,50 (0,49–38,47) мес и 6,71 (0,03–36,99) мес в группе без них. Среди препаратов 2-й линии в группе с мутациями преобладали антиандрогены нового поколения (33,9 %), химиотерапию таксанами получили 16,95 % больных, другую терапию – 8,47 %, а в группе без мутаций – 21,96; 18,04 и 3,92 % соответственно.

Терапию 3-й линии получили 17 (28,81 %) больных группы с мутациями генов HRR и 48 (18,82 %) больных группы без них, при этом медиана продолжительности терапии в группе с мутациями составила 5,08 (2,07–11,64) мес и 5,05 (0,69–30,81) мес в группе без них. Среди препаратов 3-й линии в группе с мутациями преобладали препараты другой терапии (11,86 %), антиандрогены нового поколения получили 8,47 % больных, химиотерапию таксанами – 8,47 %, а в группе без мутаций – антиандрогены нового поколения (8,63 %), химиотерапию таксанами (6,67 %) и другую терапию (3,53 %).

Терапию 4-й и 5-й линии получили соответственно 6,78 и 0 % больных группы с мутациями генов HRR и 8,24 и 1,96 % больных группы без них. Медиана продолжительности терапии 4-й линии не превышала 3–5 мес в обеих группах.

Лекарственная терапия с разделением по когортам и группам препаратов представлена в табл. 2.

При регрессионном анализе значимого влияния факторов в отношении оценки статуса мутаций не выявлено. Таким образом, согласно плану статистического анализа были проведены межгрупповые сравнения по всем переменным, включенным в модель логистической регрессии (возраст, стадия заболевания, отягощенность семейного анамнеза, сумма баллов по шкале Глисона, время до постановки диагноза мКРРПЖ, наличие метастазов в висцеральных органах или лимфатических узлах на момент постановки диагноза, ОВ 12, 19 или 24 мес после начала терапии, медиана ВБП при получении 1-й или 2-й линий лекарственной терапии). В результате выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами по ВБП при получении терапии 1-й линии. У пациентов с мутациями генов HRR медиана ВБП была почти

Таблица 1. Результаты секвенирования нового поколения архивных образцов опухоли. Доля различных генов с обнаруженными мутациями у больных с установленным статусом ($n = 306$)

Table 1. Sequencing results of a new generation of archived tumor samples. Proportion of different genes with detected mutations in patients with established status ($n = 306$)

Мутация гена Gene mutation	n (%)
<i>ATM</i>	14 (4,57)
<i>BRCA2</i>	14 (4,57)
<i>BRCA1</i>	6 (1,96)
<i>CDK12</i>	4 (1,30)
<i>PALB2</i>	4 (1,30)
<i>BRIP1</i>	3 (0,98)
<i>CHEK2</i>	3 (0,98)
<i>RAD51B</i>	2 (0,65)
<i>RAD51C</i>	2 (0,65)
<i>BARD1</i>	1 (0,32)
<i>RAD54L</i>	1 (0,32)
<i>FANCL</i>	1 (0,32)
<i>CHEK1</i>	1 (0,32)
Всего Total	56 (18,30)

Таблица 2. Лекарственная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Table 2. Drug therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer

Терапия Therapy	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59), n (%) Cohort with HRR gene mutations (n = 59), n (%)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255), n (%) Cohort without HRR gene mutations (n = 255), n (%)
1-я линия First line		
Антиандрогены Antiandrogenic	33 (55,93)	176 (69)
Таксаны Taxans	24 (40,68)	72 (28,2)
Другая Other	2 (3,39)	4 (1,6)
Всего <i>Total</i>	59 (100)	252 (98,8)
2-я линия Second line		
Антиандрогены Antiandrogenic	20 (33,9)	56 (21,96)
Таксаны Taxans	10 (16,95)	46 (18,04)
Другая Other	5 (8,47)	10 (3,92)
Всего <i>Total</i>	35 (59,32)	112 (43,92)
3-я линия Third line		
Антиандрогены Antiandrogenic	5 (8,47)	22 (8,63)
Таксаны Taxans	5 (8,47)	17 (6,67)
Другая Other	7 (11,86)	9 (3,53)
Всего <i>Total</i>	17 (28,8)	48 (18,82)
4-я линия Fourth line		
Антиандрогены Antiandrogenic	3 (5,09)	11 (4,31)
Таксаны Taxans	0	6 (2,35)
Другая Other	1 (1,69)	4 (1,57)
Всего <i>Total</i>	4 (6,78)	21 (8,24)
5-я линия Fifth line		
Антиандрогены Antiandrogenic	0	1 (0,39)
Таксаны Taxans	0	1 (0,39)
Другая Other	0	3 (1,17)
Всего <i>Total</i>	0	5 (1,96)

Примечание. n (%) – число (процент) пациентов, получавших как минимум 1 терапию данной группы. Здесь и в табл. 3–6, на рис. 2, 3: HRR – гомологичная рекомбинация.

Note. n (%) – number (percentage) of patients who received at least 1 therapy in this group. Here and in tables 3–6, in Fig. 2, 3: HRR – homologous recombination.

Таблица 3. Оценка связи между наличием мутаций и различными факторами у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Результаты построения логистической регрессии

Table 3. Evaluation of association between presence of mutations and various factors in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. The logistic regression results

Показатель Characteristic	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59) Cohort with HRR gene mutations (n = 59)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255) Cohort without HRR gene mutations (n = 255)
Возраст: Age: n медиана (min–max), лет median (min–max), years p (t-критерий) p (t-test)	59 67 (50–85) 0,439	252 67 (49–86) 0,439
Отягощенность семейного анамнеза: Burden of family history: не отягощен, n (%) not burdened, n (%) отягощен, n (%) burdened, n (%) p (χ ² -критерий) p (χ ² -test)	47 (79,66) 12 (20,34) >0,999	207 (82,14) 45 (17,86) >0,999
Стадия заболевания, n (%): Stage of disease, n (%) I–II III–IV III IV	8 (13,56) 51 (86,44) 12 (20,34) 39 (66,10)	29 (11,51) 223 (88,49) 41 (16,27) 182 (72,22)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score: 7–10, n (%) 1–6, n (%) p (χ ² -критерий) p (χ ² -test)	53 (89,83) 6 (10,17) >0,999	215 (85,32) 37 (14,68) >0,999
Время до постановки диагноза: Time to diagnosis: n медиана (min–max), мес median (min–max), months p (U-критерий) p (U-test)	59 28,73 (3,72–122,79) 0,740	252 29,81 (0–131,87) 0,740
Наличие метастазов в висцеральных органах на момент постановки диагноза: Presence of visceral organ metastases at the time of diagnosis: да, n (%) yes, n (%) нет, n (%) no, n (%) p (χ ² -критерий) p (χ ² -test)	6 (10,17) 53 (89,83) >0,999	12 (4,76) 240 (95,24) >0,999
Наличие метастазов в лимфатических узлах на момент постановки диагноза: Presence of lymph node metastases at the time of diagnosis: да, n (%) yes, n (%) нет, n (%) no, n (%) p (χ ² -критерий) p (χ ² -test)	21 (35,59) 38 (64,41) >0,999	89 (35,32) 163 (64,68) >0,999

Показатель Characteristic	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59) Cohort with HRR gene mutations (n = 59)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255) Cohort without HRR gene mutations (n = 255)
Общая выживаемость 12 мес после начала терапии: Overall survival 12 months after the start of therapy: n % (95 % доверительный интервал) % (95 % confidence interval) p	59 93,80 (87,10–100) 0,997	252 93,74 (90,72–96,86) 0,997
Общая выживаемость 19 мес после начала терапии: Overall survival 19 months after the start of therapy: n % (95 % доверительный интервал) % (95 % confidence interval) p	59 90,63 (82,10–100) 0,640	252 88,25 (83,95–92,77) 0,640
Общая выживаемость 24 мес после начала терапии: Overall survival 24 months after the start of therapy: n % (95 % доверительный интервал) % (95 % confidence interval) p	59 72,78 (58,50–90,54) 0,726	252 75,88 (69,21–83,19) 0,726
Медиана выживаемости без прогрессирования (1-я линия терапии): Median progression-free survival (first-line therapy): n медиана, мес median, months p (log-rank-критерий) p (log-rank test)	59 12,80 0,048	249 20,80 0,048
Медиана выживаемости без прогрессирования (2-я линия терапии): Median progression-free survival (second-line therapy): n медиана, мес median, months p (log-rank-критерий) p (log-rank test)	30 8,48 0,850	103 8,09 0,850

Таблица 4. Зависимость медианы выживаемости без прогрессирования от статуса мутации (1-я линия терапии)

Table 4. Dependence of median of progression-free survival on mutation status (first-line therapy)

Показатель Characteristic	Когорта с мутациями генов HRR (n = 59) Cohort with HRR gene mutations (n = 59)	Когорта без мутаций генов HRR (n = 255) Cohort without HRR gene mutations (n = 255)	Все пациенты (n = 329) All patients (n = 329)
n	59	249	321
Число событий Number of events	36	122	202
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median of progression-free survival, months	12,8	20,8	18,8
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	1,46 (1,004–2,11)		–
p	0,048		–

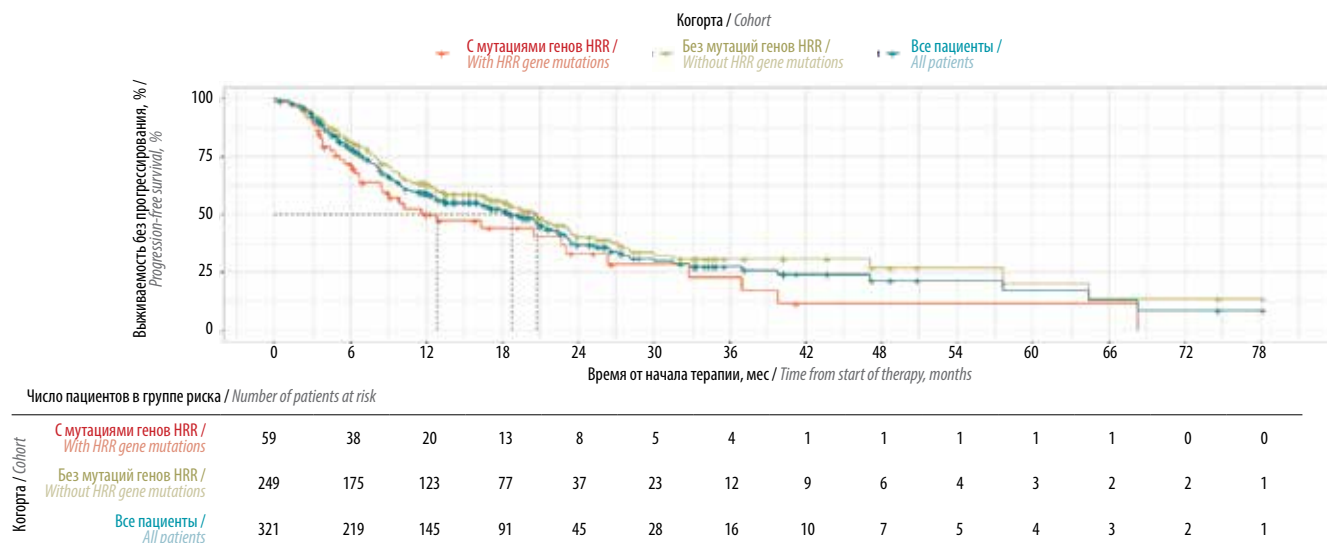


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования при получении 1-й линии терапии в общей группе пациентов, в группе с мутациями генов гомологичной рекомбинации и без них

Fig. 1. Progression-free survival when receiving first-line therapy in the general group of patients, in the groups with and without homologous recombination gene mutations

в 1,5 раза меньше (12,8 мес), чем у пациентов без мутаций – 20,8 мес ($p = 0,048$) (табл. 3, 4, рис. 1).

Также выявлено статистически значимое различие между исследуемыми группами по ВБП при терапии 1-й линии в зависимости от группы препаратов. У пациентов общей группы терапии антиандрогенами нового поколения медиана ВБП составила 22 мес, а у получавших таксаны – 8,22 мес ($p < 0,05$). У пациентов с мутациями генов HRR медиана ВБП при терапии 1-й линии антиандрогенами нового поколения соста-

вила 20,5 мес, а у пациентов без мутаций – 23,1 мес ($p = 0,14$). У пациентов с мутациями, получавших терапию таксанами, медиана ВБП составила 6,15 мес, а у пациентов без мутаций – 8,55 мес ($p = 0,4$).

Результаты построения регрессии Кокса для оценки ОР смерти в зависимости от различных факторов представлены в табл. 5. Более высокие значения ВБП в общей группе, получавшей терапию 1-й ($p < 0,001$) и 2-й ($p = 0,027$) линии, связаны с уменьшением вероятности наступления смерти в 0,94 (95 % ДИ 0,91–0,97)

Таблица 5. Оценка влияния различных факторов на риск смерти больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Регрессионный анализ Кокса

Table 5. Evaluation of the influence of various factors on the risk of death in patients with metastatic castration-resistant prostate. Cox regression analysis

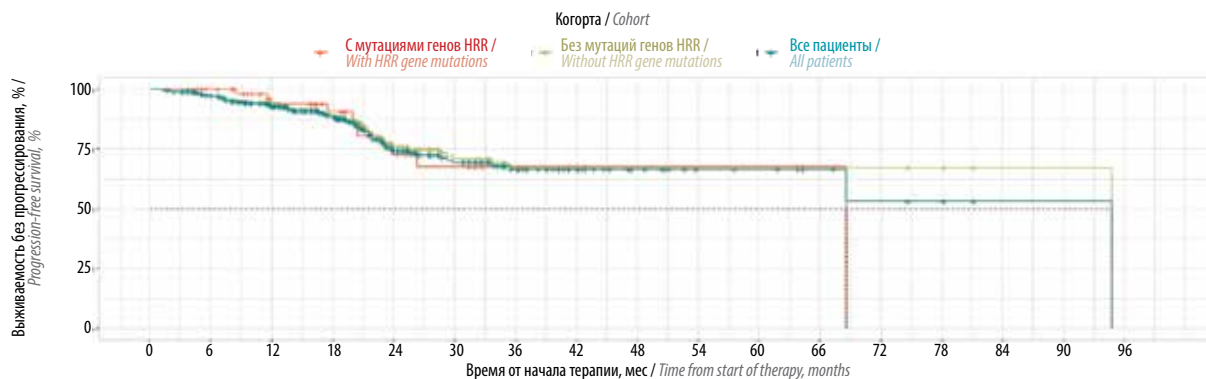
Фактор Factor	Подгруппа Subgroup	<i>n</i>	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Статус мутаций генов HRR Status of HRR gene mutations	Положительный/ отрицательный Positive/negative	59/252	1,07	0,55–2,06	0,845
Возраст Age	Все пациенты All patients	326	1,01	0,98–1,05	0,535
Время от постановки первичного диагноза (рак предстательной железы) до постановки диагноза мКРРПЖ Time from primary diagnosis (prostate cancer) to diagnosis of mCRPC	Все пациенты All patients	326	1,00	0,99–1,01	0,869
Стадия первичного заболевания Stage of primary disease	III–IV/I–II	287/39	0,83	0,42–1,64	0,597
Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	7–10/1–6	279/47	0,89	0,45–1,75	0,725

Фактор Factor	Подгруппа Subgroup	n	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Наличие метастазов в висцеральных органах на момент постановки диагноза мКРРПЖ Presence of visceral organ metastases at the time of mCRPC diagnosis	Положительный статус Positive status	18	1,31	0,48–3,62	0,599
Наличие метастазов в лимфатических узлах на момент постановки диагноза мКРРПЖ Presence of lymph node metastases at the time of diagnosis of mCRPC	Положительный статус Positive status	116	0,83	0,48–1,43	0,51
Выживаемость без прогрессирования (1-я линия терапии) Progression-free survival (first-line therapy)	Все пациенты All patients	321	0,94	0,91–0,97	<0,001
Выживаемость без прогрессирования (2-я линия терапии) Progression-free survival (second-line therapy)	Все пациенты All patients	138	0,92	0,86–0,99	0,027
Лечение таксанами (1-я линия терапии) Treatment with taxanes (first-line therapy)	Положительный статус Positive status	103	1,31	0,78–2,2	0,303
Лечение энзалутамидом (1-я линия терапии) Enzalutamide treatment (first-line therapy)	Положительный статус Positive status	149	1,14	0,68–1,89	0,62
Лечение антиандрогенами нового поколения (1-я линия терапии) Treatment with new generation antiandrogens (first-line therapy)	Положительный статус Positive status	68	0,52	0,26–1,02	0,059
Мутации генов Gene mutations	ATM/без мутаций ATM/no mutations	14/252	0,45	0,06–3,26	0,428
	BRCA1/без мутаций BRCA1/no mutations	6/252	1,32	0,31–5,52	0,708
	BRCA2/без мутаций BRCA2/no mutations	14/252	0,70	0,17–2,89	0,622
	Другие/без мутаций Other/no mutations	22/252	1,74	0,69–4,40	0,240

Примечание. мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.
 Note. mCRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer.

и 0,92 (95 % ДИ 0,86–0,99) раза соответственно. Также у пациентов с мутациями генов HRR, получавших терапию 1-й линии антиандрогенами нового поколения, отмечается тенденция уменьшения вероятности наступления смерти в 0,52 раза (95 % ДИ 0,26–1,02) ($p = 0,059$).

Медианы ОБ в общей группе пациентов, а также пациентов с мутациями генов HRR и без них не достигнуты (рис. 2, табл. 6). Достоверных различий между группами не выявлено, ОБ 24 мес после начала терапии в группе с мутациями генов HRR составила



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk																		
Когорта / Cohort		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
С мутациями генов HRR / With HRR gene mutations		59	55	41	29	17	13	9	6	3	3	3	1	0	0	0	0	0
Без мутаций генов HRR / Without HRR gene mutations		252	236	205	143	78	52	33	22	14	7	6	5	4	3	1	1	0
Все пациенты / All patients		326	300	252	177	98	65	42	28	17	10	9	6	4	3	1	1	0

Рис. 2. Общая выживаемость в общей группе пациентов, в группе с мутациями генов гомологичной рекомбинации и без них
 Fig. 2. Overall survival in the overall group of patients, in the group with and without homologous recombination gene mutations

Таблица 6. Общая выживаемость групп пациентов
 Table 6. Overall survival of patients in the groups

Показатель Characteristic	Когорта с мутацией генов HRR Cohort with HRR gene mutations	Когорта без мутаций генов HRR Cohort without HRR gene mutations	Все пациенты All patients
<i>n</i>	59	252	326
Число событий Number of events	11	47	63
Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	—	—	—
Медиана времени наблюдения*, мес Median follow-up time*, months	17,49	19,44	19,05
Общая выживаемость 12 мес после начала терапии, % (95 % доверительный интервал) Overall survival 12 months after the start of therapy, % (95 % confidence interval)	93,80 (87,10–100)	93,74 (90,72–96,86)	93,06 (90,23–95,97)
Общая выживаемость 19 мес после начала терапии, % (95 % доверительный интервал) Overall survival 19 months after the start of therapy, % (95 % confidence interval)	90,63 (82,10–100)	88,25 (83,95–92,77)	87,62 (83,67–91,76)
Общая выживаемость 24 мес после начала терапии, % (95 % доверительный интервал) Overall survival 24 months after the start of therapy, % (95 % confidence interval)	72,78 (58,50–90,54)	75,88 (69,21–83,19)	74,18 (68,11–80,80)
Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	1,07 (0,56–2,07)		—
<i>p</i>	0,835		—

*Время наблюдения рассчитывалось от начала терапии до даты завершения исследования/последнего визита/смерти.
 *Follow-up time was calculated from the start of therapy to the examination completion date/last visit/death.

72,78 %, в группе без мутаций – 75,88 %, а в общей популяции больных – 74,18 % ($p = 0,835$).

Обсуждение

В настоящее время наиболее крупным исследованием популяции пациентов с мКРППЖ и мутациями генов HRR является исследование PROfound, в котором скринировали 4425 пациентов и проанализировали опухолевые образцы 4047 больных мКРППЖ секвенированием нового поколения. Исследовали мутации в 15 генах репарации ДНК: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*. Интерпретируемый результат получили у 2792 (69 %) больных. Клинически значимые мутации выявили у 778 (27,9 %) пациентов. Наиболее часто встречались следующие мутации: *BRCA2* (8,7 %), *CDK12* (6,3 %), *ATM* (5,9 %), *CHEK2* (1,2 %), *BRCA1* (1 %), *PPP2R2A* (1 %), мутации с низкой распространенностью (1,7 %). В нашем исследовании ADAM в российской популяции доля носителей мутаций в генах репарации ДНК чуть ниже, чем в PROfound (19,28 %). Также отмечаются иные структура распределения и частота наиболее распространенных мутаций: *ATM* (4,57 %), *BRCA2* (4,57 %), *BRCA1* (1,96 %), *CDK12* (1,3 %), *PALB2* (1,3 %), *CHEK2* (0,98 %) [13].

В метаанализе 2017 г., включившем 10 исследований, оценивали ОВ и опухолевоспецифическую выживаемость у 525 носителей мутаций *BRCA2* и 8463 мужчин контрольной группы. Авторы продемонстрировали, что статистически значимое снижение показателей ОВ и опухолево-специфической выживаемости выявлено у носителей мутаций по сравнению с контрольной группой, при этом ОР составило 2,53 (95 % ДИ 2,10–3,06; $p < 0,001$) и 2,21 (95 % ДИ 1,64–2,99; $p < 0,001$). В нашем исследовании значимого влияния статуса мутации в генах репарации ДНК на ОВ не выявлено. Так, ОВ 24 мес после начала терапии в группе с мутациями генов HRR составила 72,78 %, в группе без них 75,88 % и в общей популяции больных 74,18 % ($p = 0,835$). Однако выявлено статистически значимое различие по ВБП между исследуемыми группами, получавшими терапию 1-й линии. Медиана ВБП пациентов с мутациями генов HRR оказалась почти в 1,5 раза меньше: 12,8 мес против 20,8 мес у пациентов без мутаций ($p = 0,048$) [20].

Кроме того, в нашем исследовании выявлено статистически значимое различие по ВБП между группами, получавшими терапию 1-й линии, в зависимости от группы препаратов. Так, медиана ВБП больных общей группы, получавших терапию антиандрогенами

нового поколения, составила 22 мес против 8,22 мес у пациентов, получавших таксаны ($p < 0,05$). Схожие результаты получили в исследовании OASIS, посвященном сравнению эффективности терапии АДТ в монорежиме с комбинированной гормональной терапией, АДТ в комбинации с антиандрогенами нового поколения и АДТ с доцетакселом в рутинной практике. В анализ включили 165 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ, получивших терапию апалутамидом + АДТ; 643 – энзалутамидом + АДТ; 1064 – абиратерона ацетатом + АДТ; 293 – доцетакселом + АДТ; 543 – только АДТ. Выживаемость до развития кастрационной резистентности через 24 мес после начала терапии оказалась значительно выше у пациентов, впервые получавших антиандрогены нового поколения и АДТ (78 % в группе апалутамид + АДТ, 64 % в группе энзалутамид + АДТ, 66 % в группе абиратерона ацетат + АДТ), чем у тех, кто получал доцетаксел + АДТ (42 %) или только АДТ (60 %). Снижение риска смерти на 48 % наблюдали у пациентов, получавших апалутамид + АДТ, по сравнению с комбинацией доцетаксел + АДТ (скорректированное ОР 0,52; 95 % ДИ 0,16–0,75; $p < 0,01$). ОВ была выше у пациентов, получавших лечение комбинацией АДТ с антиандрогенами нового поколения, по сравнению с получавшими только АДТ [21].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании ADAM в популяции из 329 больных мКРППЖ мутации в генах репарации ДНК выявили у 56 (18,3 %) пациентов. Чаще всего выявляли мутации *ATM* – у 14 (4,57 %), *BRCA2* – у 14 (4,57 %), *BRCA1* – у 6 (1,96 %), *CDK12* – у 4 (1,30 %), *PALB2* – у 4 (1,30 %); остальные мутации встречались редко (<1 %) и были выявлены у 14 пациентов. При оценке влияния факторов на ВБП и ОВ выявили статистически значимое различие по ВБП между исследуемыми группами, получавшими терапию 1-й линии. Также отмечено влияние вида терапии 1-й линии на ВБП: медиана ВБП при лечении антиандрогенами нового поколения была значимо больше, чем при лечении таксанами. Результаты нашего исследования ADAM подтверждают эффективность рутинного профилирования ДНК опухоли больных мКРППЖ в целях дальнейшего лечения таргетными препаратами. Определение мутаций в генах репарации ДНК должно войти в рутинную практику с учетом появления новых лекарственных вариантов лечения данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Achard V., Putora P.M., Omlin A. et al. Metastatic prostate cancer: treatment options. *Oncology* 2022;100(1):48–59. DOI: 10.1159/000519861
3. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513–20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
4. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756–64. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
6. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
7. FDA approved enzalutamide. Reference ID 4291091. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415s014lbl.pdf
8. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
9. FDA approved abiraterone acetate. Reference ID 2939553 Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202379lbl.pdf
10. 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
11. Sartor O., de Bono J., Chi K.N. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
12. Hussain M., Mateo J., Fizazi K. et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;383(24):2345–57. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
13. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
14. Abida W., Campbell D., Patnaik A. et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol* 2023;84(3):321–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.05.021
15. Chi K.N., Rathkopf D., Smith M.R. et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3339–51. DOI: 10.1200/JCO.22.01649
16. De Bono J.S., Mehra N., Scagliotti G.V. et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2022;23(5):e207] [published correction appears in *Lancet Oncol* 2022;23(6):e249]. *Lancet Oncol* 2021;22(9):1250–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00376-4
17. Agarwal N., Azad A.A., Carles J. et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2023;402(10398):290]. *Lancet* 2023;402(10398):291–303. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3
18. Castro E., Mateo J., Olmos D., de Bono J.S. Targeting DNA repair: the role of PARP inhibition in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Cancer J* 2016;22(5):353–6. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000219
19. Chung J.H., Dewal N., Sokol E. et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors. *JCO Precis Oncol* 2019;3: PO.18.00283. DOI: 10.1200/PO.18.00283
20. 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
21. Maughan B.L., Munlde S., Nematian-Samani M. et al. Survival outcomes of APA as a starting treatment: impact in real-world patients with mCSPC (OASIS). *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):65. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.65

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Ю.В. Анжиганова, А.В. Султанбаев, А.А. Быстров, А.С. Орлов, Г.В. Гопп, Е.И. Копыльцов, А.В. Лыков, В.А. Аtduev, Г.Н. Алексеева, Л.М. Родыгин, С.А. Варламов, А.В. Шестаков, М.Р. Матуров, М.Ф. Урманцев, Л.В. Ланкина, Э.Л. Парсаданова, В.Ю. Старцев: получение данных для анализа;

О.В. Ведрова, С.Ю. Андреев, А.А. Перевощиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

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

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data, article scientific editing;

Yu.V. Anzhiganova, A.V. Sultanbaev, A.A. Bystrov, A.S. Orlov, G.V. Gopp, E.I. Kopyltsov, A.V. Lykov, V.A. Atduev, G.N. Alekseeva, L.M. Rodygin, S.A. Varlamov, A.V. Shestakov, M.R. Maturov, M.F. Urmantsev, L.V. Lankina, E.L. Parsadanova, V.Yu. Startsev: obtaining data for analysis;

O.V. Vedrova, S.Yu. Andreev, A.A. Perevoshchikov: developing the research design, analysis of the obtained data;

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

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Ю.В. Анжиганова / Yu.V. Anzhiganova: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

А.С. Орлов / A.S. Orlov: <https://orcid.org/0009-0002-2359-8351>

Г.В. Гопп / G.V. Gopp: <https://orcid.org/0000-0001-7674-694X>
Е.И. Копыльцов / E.I. Kopyltsov: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>
А.В. Лыков / A.V. Lykov: <https://orcid.org/0000-0002-1671-1195>
В.А. Агдурев / V.A. Atduev: <https://orcid.org/0000-0003-4478-7282>
Г.Н. Алексеева / G.N. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0001-8253-2083>
М.Р. Матуров / M.R. Maturov: <https://orcid.org/0000-0002-2455-9058>
М.Ф. Урманцев / M.F. Urmantsev: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>
Э.Л. Парсаданова / E.L. Parsadanova: <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>
В.Ю. Старцев / V.Yu. Startsev: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>
О.А. Маилян / O.A. Mailyan: <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>
А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».
Funding. The study was performed with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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

Сравнение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью со стандартной трансуретральной резекцией мочевого пузыря при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

С.В. Котов^{1,2}, Р.И. Гуспанов^{1,2}, С.А. Пульбере^{1,2}, А.Л. Хачатрян^{1,2}, Ш.М. Саргсян¹, Ю.П. Краев¹, Д.А. Самойлов¹

¹Кафедра урологии и андрологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 8, корп. 10;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 10

Контакты: Шаген Мхитарович Саргсян shagen-s@yandex.ru

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) в настоящее время представляет большую проблему для онкоурологов по всему миру в связи с высокими показателями рецидивов. Лечение немышечно-инвазивных форм РМП не несет в себе такие риски, как лечение мышечно-инвазивных форм. Однако частые рецидивы и в связи с этим прогрессия опухоли могут привести к тому, что пациентам выполняют инвалидизирующие органосохраняющие операции с большим риском для жизни и здоровья. Таким образом, улучшение методов лечения немышечно-инвазивного РМП может сделать качество жизни пациентов лучше.

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности en-bloc (eТУР) по сравнению со стандартной (сТУР) трансуретральной резекцией при лечении пациентов с немышечно-инвазивным РМП.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 197 пациентов с впервые выявленным немышечно-инвазивным РМП, подвергшиеся eТУР ($n = 34$) или сТУР ($n = 163$) в университетской клинике урологии в период с 2011 по 2021 г. Группы не имели статистически значимых различий по половозрастным показателям и характеристикам опухолей. Медиана наблюдения составила 28,25 мес.

Результаты. Обе группы имели сопоставимые периоперационные показатели, однако качество полученного материала после eТУР было лучше, чем после сТУР. Пациенты с адъювантной внутривезикулярной химиотерапией в раннем послеоперационном периоде имели лучшие онкологические результаты по сравнению с пациентами без нее (35,71 % рецидивов и/или случаев прогрессирования против 49,12 %) ($p < 0,05$). Также в группе eТУР зарегистрировано значительно меньшее количество рецидивов: 14,71 % против 40,49 % ($p < 0,05$).

Заключение. При отсутствии противопоказаний к eТУР данный метод оперативного лечения немышечно-инвазивного РМП с проведением адъювантной внутривезикулярной химиотерапией в раннем послеоперационном периоде представляется более перспективным и имеет лучшие онкологические показатели.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью

Для цитирования: Котов С.В., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А. и др. Сравнение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью со стандартной трансуретральной резекцией мочевого пузыря при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2024;20(2):101–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-101-109>

Comparison of en-bloc resection of the bladder wall and tumor with standard transurethral bladder resection in treatment of non-muscle invasive bladder cancer

S.V. Kotov^{1,2}, R.I. Guspanov^{1,2}, S.A. Pulbere^{1,2}, A.L. Khachatryan^{1,2}, Sh.M. Sargsian¹, Yu.P. Kraev¹, D.A. Samoylov¹

¹Department of Urology and Andrology, N.N. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 10, 8 Leninsky Prospekt, Moscow 119049, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninsky Prospekt, Moscow 119049, Russia

Contacts: Shagren Mkhitarovich Sargsian shagen-s@yandex.ru

Background. Bladder cancer currently poses a major challenge to urologic oncologists worldwide due to its high recurrence rates. Although the treatment of non-muscle invasive bladder cancer does not carry the same risks as the treatment of muscle invasive forms, frequent recurrences and subsequent tumor progression can lead to patients undergoing disabling organ-removing operations with great risk to life and health. Therefore, improvement of treatment methods for non-muscle invasive bladder cancer may make the quality of life of patients with these diseases better.

Aim. To evaluate the safety and effectiveness of en-bloc transurethral resection of bladder tumor (eTURBT) compared with conventional TURBT (cTURBT) in the treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer.

Materials and methods. The retrospective study included 197 patients with newly diagnosed primary non-muscle invasive bladder cancer who underwent eTURBT ($n = 34$) or cTURBT ($n = 163$) at the University Urology Clinic between 2011 and 2021. The groups did not have statistically significant differences in gender, age, and tumor characteristics. Median follow-up was 28.25 months.

Results. Both groups had comparable perioperative indicators, but the quality of the material obtained after eTURBT was better than after cTURBT. Patients with adjuvant intravesical chemotherapy in the early postoperative period had better oncological results compared with patients without it (35.71 % recurrences and/or progression *versus* 49.12 %) ($p < 0.05$). Additionally, in the eTURBT group the number of recurrences was significantly lower: 14.71 % *versus* 40.49 % ($p < 0.05$).

Conclusion. In the absence of contraindications for eTURBT, this method of surgical treatment of non-muscle invasive bladder cancer with adjuvant intravesical chemotherapy in the early postoperative period seems more promising with better oncological indicators.

Keywords: bladder cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, treatment of non-muscle invasive bladder cancer, transurethral resection of the bladder wall with a tumor

For citation: Kotov S.V., Guspanov R.I., Pulbere S.A. et al. Comparison of en-bloc resection of the bladder wall and tumor with standard transurethral bladder resection in treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):101–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-101-109>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из самых распространенных заболеваний в мире. Часто встречающейся его формой (в 75 % случаев) является немышечно-инвазивный РМП (НМИРМП) [1]. В связи с тем что прогноз при неинвазивных формах заболевания лучше по показателям общей и канцерспецифической выживаемости по сравнению с мышечно-инвазивными формами, появляется необходимость качественно-го лечения и наблюдения пациентов с НМИРМП для предотвращения рецидивирования и, как следствие, прогрессирования заболевания [1].

С учетом недостатков стандартной трансуретральной резекции (сТУР) мочевого пузыря учеными предложена альтернатива данному оперативному вмешательству — трансуретральная резекция стенки (ТУР) мочевого пузыря с опухолью единым блоком (en-bloc) (еТУР). Основной целью применения еТУР являлось улучшение онкологических результатов [2]. Существуют работы, в том числе метаанализы, которые показали эффективность еТУР по сравнению с сТУР. Однако мировое онкоурологическое сообщество не пришло к консенсусу, что еТУР однозначно превосходит сТУР по онкологическим показателям. В связи с этим имеется необходимость в дополнительном изучении данной техники оперативного вмешательства и ее сравнении с сТУР [3–5].

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности еТУР по сравнению с сТУР при лечении пациентов с НМИРМП.

Материалы и методы

В исследование были включены 197 пациентов (147 (74,62 %) мужчин и 50 (25,38 %) женщин) с впервые выявленным НМИРМП, которым с 2011 по 2021 г. в университетской клинике урологии выполнена ТУР мочевого пузыря. Средний возраст пациентов составил 65,4 (30–90) года. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Критериями включения являлись наличие первичного НМИРМП, согласие на участие в исследовании, наблюдение более 2 лет с проведением контрольных цистоскопий (при наличии противопоказаний — магнитно-резонансной томографии (МРТ) мочевого пузыря или ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря). Критерии исключения: наличие сопутствующей карциномы *in situ*, отказ от участия в исследовании, невозможность контакта с пациентом, отсутствие контроля отдаленных результатов, отсутствие данных о проведенных цистоскопиях, МРТ или УЗИ мочевого пузыря.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного оперативного вмешательства. Показания для выполнения еТУР: наличие не более 3 образований мочевого пузыря, размер образований

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Показатель Characteristic	еТУР (n = 34) eTURBT (n = 34)	сТУР (n = 163) cTURBT (n = 163)	p
Возраст, лет Age, years	59,35 (±11,82)	66,68 (±10,22)	>0,05
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	21 (61,76) 13 (38,24)	126 (77,3) 37 (22,7)	>0,05
Применяемая энергия, n (%): Energy applied, n (%): лазерная энергия laser energy биполярный электроток bipolar electrical current	16 (47,06) 18 (52,94)	0 163 (100)	<0,05
Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия (митоминин, доксорубин), % Adjuvant intravesical chemotherapy (mitomycin, doxorubicin), %	88,24	67,48	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2: сТУР – стандартная трансуретральная резекция мочевого пузыря; еТУР – трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком.

Note. Here and in table 2: cTURBT – conventional transurethral resection of bladder tumor; eTURBT – en-bloc transurethral resection of bladder tumor.

не более 3 см, согласие на проведение оперативного вмешательства. Показания для выполнения сТУР: наличие новообразований мочевого пузыря, согласие на проведение оперативного вмешательства.

Как видно из табл. 1, группы не имели статистически значимых различий по половозрастному соотношению. В группе еТУР части пациентов оперативное

вмешательство было выполнено с помощью лазера (Ho:YAG, Tm:YAG) (рис. 1).

В послеоперационном периоде, согласно клиническим рекомендациям, в 88,24 % случаев после еТУР и в 67,48 % случаев после сТУР была проведена адьювантная внутривезикулярная химиотерапия (ВПХТ) препаратами доксорубин или митоминин ($p < 0,05$).



Рис. 1. En-bloc резекция стенки мочевого пузыря с опухолью с помощью биполярного электротока (а) и гольмиевого лазера (б) [6]
 Fig. 1. En-bloc transurethral resection of bladder wall and tumor using bipolar electrical current (a) and holmium laser (b) [6]

Медиана срока послеоперационного наблюдения составила 28,25 мес.

Послеоперационное наблюдение представляло собой выполнение цистоскопии (при наличии противопоказаний – МРТ или УЗИ мочевого пузыря) 1 раз в 3 мес на протяжении 1-го года после операции, 1 раз в 6 мес на протяжении 2-го года и 1 раз в год начиная с 3-го года после хирургического вмешательства при отсутствии рецидивирования и/или прогрессирования. При подозрении на рецидивирование и/или прогрессирование заболевания проводилась ТУР с последующей гистологической оценкой полученного препарата.

Статистический анализ и обработку полученных данных осуществляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel для Mac версии 16.76 и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 26. При нормальном виде распределения числовых данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных использовали методы непараметрической статистики (*U*-критерий

Манна–Уитни). Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона. Качественные показатели были закодированы условными символами, их подсчет представлен в абсолютных и относительных величинах. Для нахождения различий между качественными показателями использовали χ^2 -критерий с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки 2×2 и 3×2 , а также точный критерий Фишера для малых выборок. В случае невозможности применения перечисленных методов использовали *Z*-критерий для долей. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты

Средняя длительность операции в группах eТУР (35,41 ± 19,4 мин) и cТУР (40,75 ± 19,49 мин) не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 2). Также необходимо отметить, что среднее количество опухолей у 1 пациента в группах eТУР (1,82) и cТУР (2,31)

Таблица 2. Интра- и послеоперационные характеристики пациентов

Table 2. Intra- and postoperative characteristics of the patients

Показатель Characteristic	eТУР (n = 34) eTURBT (n = 34)	cТУР (n = 163) cTURBT (n = 163)	<i>p</i>
Среднее время операции, мин Mean operative time, min	35,41 ± 19,4	40,75 ± 19,49	>0,05
Среднее количество опухолей Mean number of tumors	1,82	2,31	>0,05
Средний размер опухоли, мм Mean tumor size, mm	23,88 ± 14,14	24,16 ± 12,17	>0,05
Осложнения по классификации Clavien–Dindo, <i>n</i> : Complications per the Clavien–Dindo classification, <i>n</i> :			
I	2	1	>0,05
II	1	0	
IIIa	1	4	
Наличие мышечного слоя в послеоперационном препарате, % Presence of muscular layer in the postoperative material, %	85,29	92,02	>0,05
Стадия T, %: T stage, %:			>0,05
Ta	58,82	57,06	
T1	41,18	42,94	
Степень злокачественности, %: Malignancy grade, %:			>0,05
LG	70,59	77,91	
HG	29,41	22,09	
Рецидив, % Recurrence, %	14,71	40,49	<0,05
Прогрессия, % Progression, %	2,94	3,68	>0,05

и их средние размеры ($23,88 \pm 14,14$ мм в группе eТУР и $24,16 \pm 12,17$ мм в группе сТУР) не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

В группах eТУР и сТУР в раннем послеоперационном периоде отмечено 4 (11,76 %) и 5 (3,07 %) осложнений соответственно, однако данная разница не являлась статистически значимой ($p > 0,05$).

В группе eТУР профиль осложнений по классификации Clavien–Dindo распределился следующим образом:

- осложнения I степени встречались в 2 (5,88 %) случаях: 1 эпизод судорожных припадков, потребовавший наблюдения, 1 эпизод фебрильной гипертермии, потребовавший назначения антипиретиков;
- осложнения II и III степеней отметились однократно: 1 (2,94 %) эпизод тромбоза глубоких вен правой нижней конечности, флотирующего тромба в общей бедренной вене до 3 см, потребовавший назначения антиагрегантов и антикоагулянтов, и 1 (2,94 %) эпизод гематомпады мочевого пузыря, потребовавший катетеризации и промывания мочевого пузыря, назначения гемостатической терапии.

В группе сТУР наблюдалось такое распределение осложнений по классификации Clavien–Dindo:

- 1 (0,61 %) осложнение I степени – эпизод фебрильной гипертермии, потребовавший назначения антипиретиков;
- 4 (2,45 %) осложнения степени IIIа:
 - 3 эпизода гематомпады мочевого пузыря, потребовавшие катетеризации и промывания мочевого пузыря, назначения гемостатической терапии,

– 1 эпизод развития острого простатита, потребовавший выполнения надлобковой троакарной цистостомии и назначения антибактериальной терапии.

Несмотря на то что не выявлено статистически значимой разницы в наличии мышечного слоя в послеоперационном материале (85,29 % в группе eТУР против 92,02 % в группе сТУР ($p > 0,05$)), мы заявляем о лучшем качестве образцов после eТУР на примере препаратов, полученных после оперативных вмешательств в нашей университетской клинике (рис. 2).

Группы также не имели статистически значимых различий по распределению опухолей на стадии T (по классификации TNM) и по степени злокачественности ($p > 0,05$).

Распределение по прогностическим группам риска представлено на рис. 3.

Как видно из рис. 3, соотношение по группам риска между пациентами после 2 оперативных вмешательств не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$) [1].

Таким образом, в группе eТУР у 16 пациентов (группа низкого риска) вероятность прогрессии за первые 5 лет составляла 0,93 %, у 8 пациентов (группа промежуточного риска) – 4,9 %, а у 10 пациентов (группа высокого риска) – 9,6 %. В группе сТУР у 76 пациентов (группа низкого риска) вероятность прогрессии за первые 5 лет составляла 0,93 %, у 47 пациентов (группа промежуточного риска) – 4,9 %, а у 40 пациентов (группа высокого риска) – 9,6 %.

В ходе послеоперационного наблюдения выявлено, что количество рецидивов в группе eТУР статистически значимо меньше, чем в группе сТУР: 5 (14,71 %) случаев

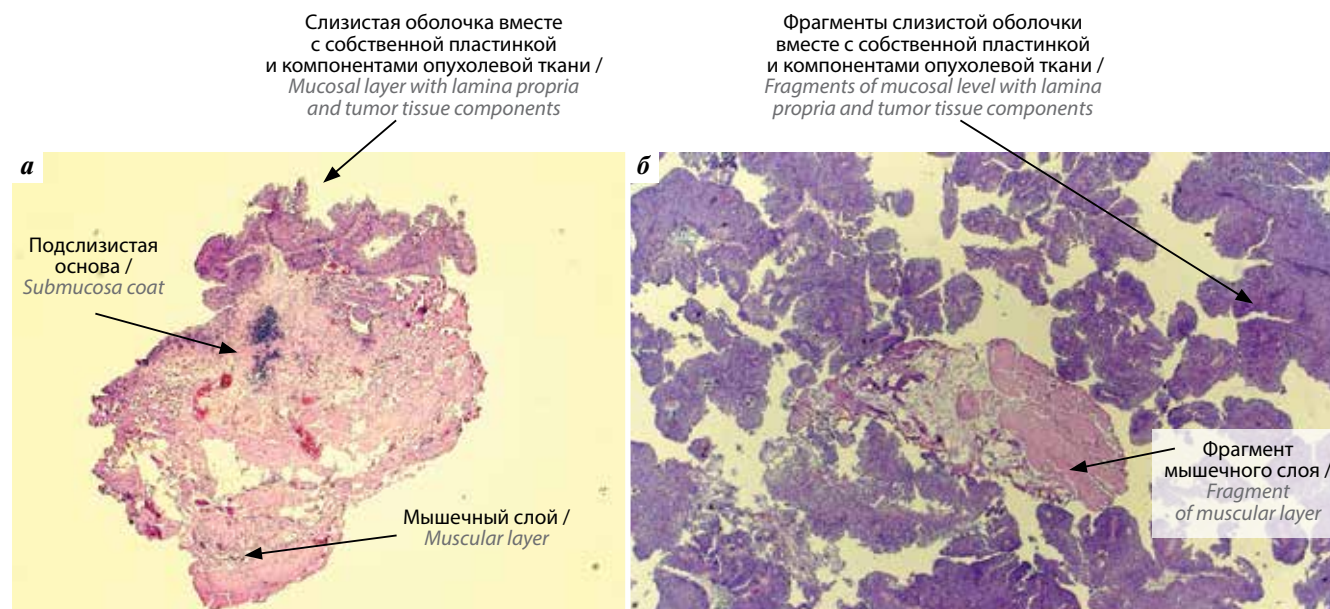


Рис. 2. Морфологическая картина после en-bloc (a) и стандартной (б) трансуретральной резекции [6]
Fig. 2. Morphologic picture after en-bloc (a) and conventional (б) transurethral resection [6]

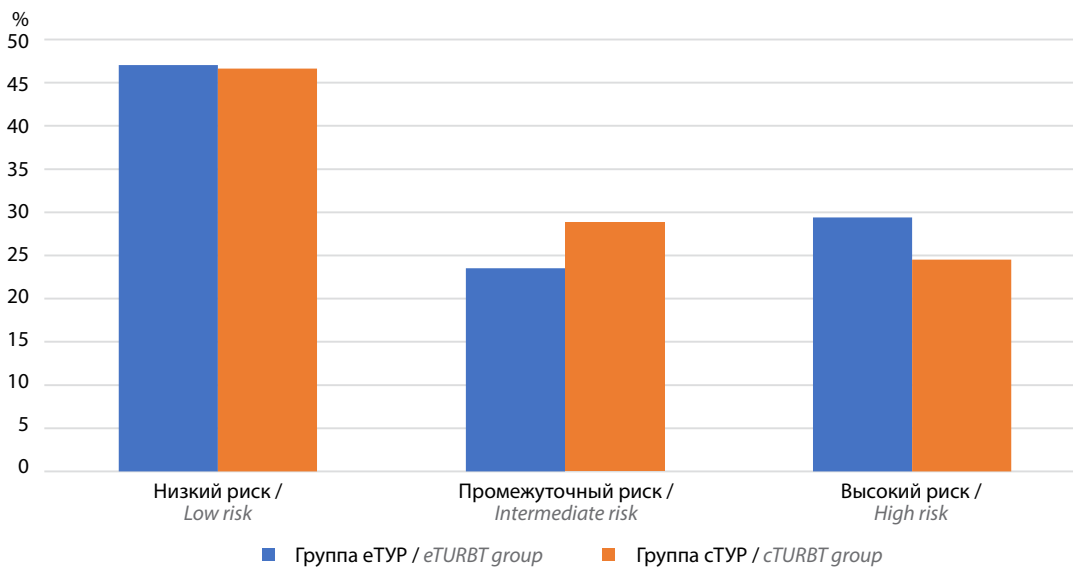


Рис. 3. Распределение пациентов по прогностическим группам риска. Здесь и на рис. 4, 5: eTURBT – en-bloc трансуретральная резекция; cTURBT – стандартная трансуретральная резекция
Fig. 3. Distribution of the patients per prognostic risk groups. Here and in Fig. 4, 5: eTURBT – en-bloc transurethral resection of bladder tumor; cTURBT – conventional transurethral resection of bladder tumor

против 66 (40,49 %) случаев ($p < 0,05$). Также зафиксирован 1 (2,94 %) случай прогрессии в группе eTURBT и 6 (3,68 %) случаев прогрессии в группе cTURBT, однако разница не была статистически значимой ($p > 0,05$) (рис. 4).

В исследовании мы также учитывали количество рецидивов и/или прогрессий в группах в зависимости от полученной адъювантной ВПХТ. Так, в группе eTURBT среди 30 пациентов, получивших ВПХТ, у 16,67 % наблюдался рецидив и/или прогрессия, тогда как в группе cTURBT среди 110 пациентов, получивших ВПХТ

в раннем послеоперационном периоде, частота рецидивов и/или прогрессий составила 40,91 % ($p < 0,05$). Среди 4 пациентов группы eTURBT, не получивших ВПХТ, рецидив зарегистрирован в 1 случае (25 %), что меньше, чем количество рецидивов и/или прогрессий (50,94 %) среди 53 пациентов группы cTURBT, не получивших адъювантной ВПХТ, однако разница не была статистически значима ($p > 0,05$) (рис. 5).

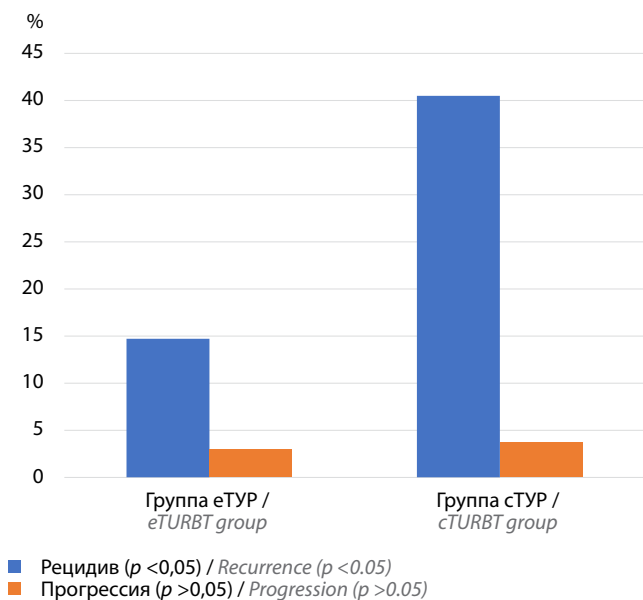


Рис. 4. Соотношение рецидивов и прогрессий в двух группах пациентов
Fig. 4. Ratios between recurrences and progressions in the two patient groups

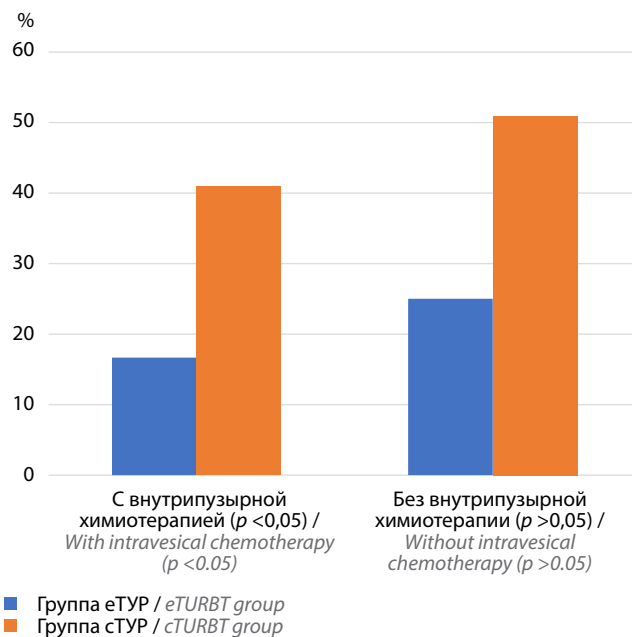


Рис. 5. Соотношение рецидивов и/или прогрессий в двух группах пациентов с учетом проведения внутривезикулярной химиотерапии
Fig. 5. Ratios between recurrences and/or progressions in the two patient groups taking into account administration of intravesical chemotherapy

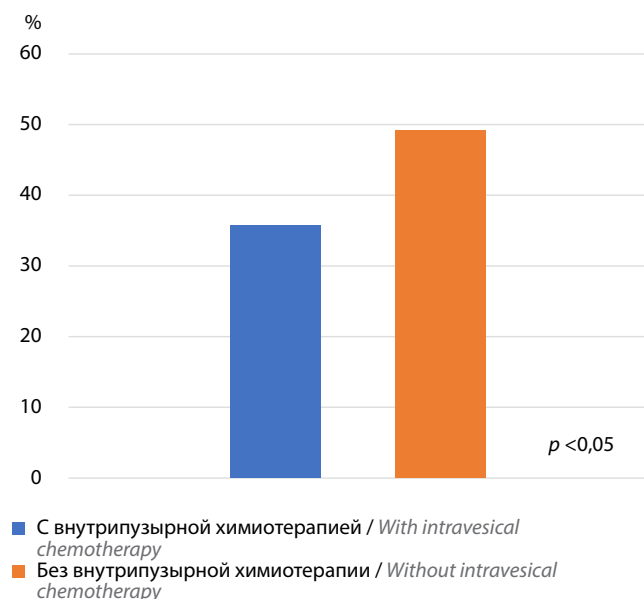


Рис. 6. Соотношение рецидивов и/или прогрессий в зависимости от проведения внутривезикулярной химиотерапии
Fig. 6. Ratio between recurrences and/or progressions depending on administration of intravesical chemotherapy

Изолированное влияние адьювантной ВПХТ также было значимо: из 140 пациентов, получивших ВПХТ, только у 50 (35,71 %) выявлен рецидив и/или прогрессия против 28 (49,12 %) из 57 пациентов без нее ($p < 0,05$) (рис. 6).

Обсуждение

На протяжении долгого времени ТУР мочевого пузыря — главное диагностическое и лечебное оперативное вмешательство у пациентов с РМП, риск рецидивирования и прогрессии в течение 5 лет достигает 70 и 30 % соответственно [7, 8]. Одним из важных факторов рецидивирования после ТУР является качество проведенного оперативного лечения [9]. Так, после сТУР может отмечаться наличие опухолевых клеток не только в полости мочевого пузыря, которые могут реимплантироваться, но даже в кровеносном русле [10]. Отсутствие мышечного слоя в препарате после операции — предиктор высокого риска рецидивирования, достигающего 81 %, по данным некоторых авторов [11]. Таким образом, очевидно, что повторное оперативное вмешательство становится необходимостью и однократная сТУР не является достаточным и исчерпывающим методом лечения НМИРМП [12].

Улучшение онкологических результатов достигается несколькими способами. Так, проведение адьювантной ВПХТ/БЦЖ-терапии (терапии бациллой Кальметта–Герена) повышает шансы пациентов

с НМИРМП на безрецидивное будущее [7]. Наши данные также подтверждают эти выводы: среди пациентов, получивших ВПХТ в раннем послеоперационном периоде, достоверно меньше вероятность развития рецидива и/или прогрессии ($p < 0,05$).

Еще одним способом совершенствования методов лечения НМИРМП является внедрение в широкую практику еТУР. Результаты еТУР по сравнению с сТУР в недавнем прошлом были неоднозначными: некоторые исследователи не находили значимых различий между двумя видами операций [1, 13, 14], тогда как другие утверждали, что еТУР значительно превосходит сТУР по многим сравниваемым показателям [15]. Мы считаем, что данные разногласия могли иметь место вследствие несовершенства техники еТУР на раннем этапе, наличия сопутствующей карциномы *in situ*, несоблюдения показаний к еТУР. На данный момент однозначно ясно, что еТУР позволяет использовать не только электроток как источник энергии для резекции, но и лазерную энергию, что было показано нами ранее [6].

По нашим данным, оба метода представляются сопоставимыми по всем показателям, в том числе по частоте наличия мышечного слоя в препарате после операции. В то же время по качеству послеоперационного препарата (сохранение слоистой структуры стенки мочевого пузыря, возможность субстадивирования, уменьшения количества термических артефактов) и по количеству рецидивов еТУР значительно превосходила сТУР. Процент прогрессий в 2 группах отличался, но разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Мы также отмечаем, что проведение ВПХТ в раннем послеоперационном периоде показано всем пациентам с НМИРМП, так как она улучшает онкологические результаты.

Заключение

Нами выявлено, что резекция стенки мочевого пузыря единым блоком сопоставима по всем периоперационным показателям с сТУР. В нашем исследовании в группе еТУР качество послеоперационного материала превосходило таковое в группе сТУР. Онкологические результаты лечения (количество рецидивов) у пациентов после еТУР были статистически значимо лучше, чем у пациентов после сТУР. Также на онкологические результаты значимо влияло проведение адьювантной ВПХТ. Мы считаем, что внедрение еТУР в рутинную практику со строгим соблюдением показаний и проведение адьювантной ВПХТ в раннем послеоперационном периоде будут способствовать улучшению качества оказываемой медицинской помощи пациентам с НМИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
2. Fankhauser C.D., Wettstein M.S., Afferi L. et al. En Bloc Resection of Bladder Tumor-Is It the Way Forward? *Front Surg* 2021;8:685506. DOI: 10.3389/fsurg.2021.685506
3. Yang H., Lin J., Gao P. et al. Is the en bloc transurethral resection more effective than conventional transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer? A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2020;104(5-6):402-9. DOI: 10.1159/000503734
4. Mori K., D'Andrea D., Enikeev D.V. et al. En bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2020;30(1):41-7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000697
5. Мартов А.Г., Ергакоев Д.В., Байков Н.А. Трансуретральная гольмиевая резекция мочевого пузыря с применением техники единого блока. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;(57). Martov A.G., Ergakov D.V., Baykov N.A. Transurethral holmium resection of the bladder by en-block technique. *Meditinskiiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2015;(57). (In Russ.).
6. Котов С.В., Гуспанов Р.И., Хачатрян А.Л. и др. Применение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2022;18(4):120-8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-120-128 Kotov S.V., Guspanov R.I., Khachatryan A.L. et al. Using of en-bloc resection of the bladder wall with a tumor in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):120-8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-120-128
7. Martin-Doyle W., Leow J.J., Orsola A. et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol* 2015;33(6):643-50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6967
8. Koch M.O., Smith Jr. Natural history and surgical management of superficial bladder cancer (stages Ta/T1/CIS). In: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Chapter 26. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1996. Pp. 405-15.
9. Rolevich A., Minich A., Nabebina T. et al. Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Cent European J Urol* 2016;69(2):170-7. DOI: 10.5173/cej.2016.795
10. Zhang D., Yao L., Yu S. et al. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):4. DOI: 10.1186/s12957-019-1776-4
11. Herr H.W., Donat S.M. A restaging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1197-8. DOI: 10.1016/S0022-5347(18)33065-9
12. Woldu S.L., Bagrodia A., Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2017;119(3):371-80.
13. Chen X., Liao J., Chen L. et al. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World J Urol* 2015;33:989-95. DOI: 10.1007/s00345-014-1342-1
14. Sureka S., Agarwal V., Agnihotri S. et al. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression? A prospective study. *Indian J Urol* 2014;30(2):144-9. DOI: 10.4103/0970-1591.126887
15. Kramer M., Altieri V., Hurl R. et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3(6):567-76. DOI: 10.1016/j.euf.2016.12.004

Вклад авторов

С.В. Котов, Р.И. Гуспанов, А.Л. Хачатрян: разработка дизайна исследования;

С.А. Пульбере, Ш.М. Саргсян, Ю.П. Краев, Д.А. Самойлов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

С.В. Котов – 30 %;

Р.И. Гуспанов – 20 %;

С.А. Пульбере – 10 %;

А.Л. Хачатрян – 15 %;

Ш.М. Саргсян – 15 %;

Ю.П. Краев – 5 %;

Д.А. Самойлов – 5 %.

Authors' contributions

S.V. Kotov, R.I. Guspanov, A.L. Khachatryan: developing the research design;

S.A. Pulbere, Sh.M. Sargsian, Yu.P. Kraev, D.A. Samoylov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

S.V. Kotov – 30 %;

R.I. Guspanov – 20 %;

S.A. Pulbere – 10 %;

A.L. Khachatryan – 15 %;

Sh.M. Sargsian – 15 %;

Yu.P. Kraev – 5 %;

D.A. Samoylov – 5 %.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Котов / S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

Р.И. Гуспанов / R.I. Guspanov: <https://orcid.org/0000-0002-2944-2668>

С.А. Пульбере / S.A. Pulbere: <https://orcid.org/0000-0001-7727-4032>

А.Л. Хачатрян / A.L. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

Ш.М. Саргсян / Sh.M. Sargsian: <https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>

Ю.П. Краев / Yu.P. Kraev: <https://orcid.org/0009-0006-1865-7758>

Д.А. Самойлов / D.A. Samoylov: <https://orcid.org/0009-0000-4842-6551>

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 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Выписка из протокола заседания локального этического комитета № 223 от 21.11.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Extract from the minutes of the meeting of the local ethics committee No. 223 dated 21.11.2022.

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

Позднее прогрессирование рака почки через 32 года после комбинированного лечения: клиническое наблюдение

Л.О. Петров^{1,2}, А.А. Измайлов², А.В. Устименко¹, А.С. Калпинский², А.А. Измайлов³,
Б.Я. Алексеев^{1,4}, С.А. Иванов¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

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

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁴кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Леонид Олегович Петров leonid_petrov@mail.ru

Рак почки в 2022 г. занимал 10-е место (3,9 %) в общей структуре онкологической заболеваемости в России. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. во всем мире впервые выявлено 431 288 новых случаев рака почки, а к 2040 г. прогнозируют увеличение заболеваемости до 605 726 случаев. У 1,8–14,6 % больных с локализованным и местно-распространенным раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии, в дальнейшем развивается местный рецидив заболевания. Хирургический метод – «золотой стандарт» лечения пациентов с солитарными или единичными (≤ 2) метастазами любой локализации, если это технически возможно, и в большинстве случаев требуется агрессивная тактика.

Адьювантной терапии почечно-клеточного рака с использованием таргетных препаратов посвящены многие крупные рандомизированные исследования, однако статистически значимых различий в снижении рисков смерти и прогрессирования независимо от применяемых препаратов и сроков лечения не получено. В настоящее время единственное рандомизированное исследование данной терапии у больных почечно-клеточным раком промежуточно-высокого и высокого риска прогрессирования, достигшей достоверных преимуществ по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, – KEYNOTE 564.

В статье представлен редкий клинический случай позднего прогрессирования рака почки в регионарных лимфатических узлах через 32 года после комбинированного лечения (радикальная нефрэктомия справа + дистанционная лучевая терапия на ложе удаленной почки).

Ключевые слова: рак почки, рецидив, лимфатический узел забрюшинного пространства

Для цитирования: Петров Л.О., Измайлов А.А., Устименко А.В. и др. Позднее прогрессирование рака почки через 32 года после комбинированного лечения: клиническое наблюдение. Онкоурология 2024;20(2):110–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-110-115>

Late progression of renal cell carcinoma after 32 years: clinical case

L.O. Petrov^{1,2}, A.A. Izmailov², A.V. Ustimenko¹, A.S. Kalpinskiy², A.A. Izmailov³, B.Ya. Alekseev^{1,4}, S.A. Ivanov¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

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

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia;

⁴Department of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Leonid Olegovich Petrov leonid_petrov@mail.ru

In 2022, renal cell carcinoma was the 10th (3.9 %) most common cancer in the Russian Federation. According to the World Health Organization, in 2020 431,288 new cases of kidney cancer were detected worldwide, and by 2040 the incidence will increase up to 605,726 cases. Local recurrence of the disease develops in 1.8–14.6 % of patients with localized and locally advanced kidney cancer who underwent radical nephrectomy. Surgery, if technically possible, is the gold standard for the treatment of patients with solitary or single (≤ 2) metastases of any location, and in most cases, it requires aggressive tactics.

Many large randomized trials have investigated adjuvant therapy using targeted drugs for renal cell carcinoma but no statistically significant differences in risk of death and progression irrespective of the drugs used or treatment duration has been shown. Currently, only the KEYNOTE-564 randomized trial has demonstrated an increase in recurrence-free survival in patients with intermediate-high and high risk renal cell carcinoma.

The article presents a clinical case of late progression of renal cell carcinoma in extraperitoneal lymph nodes 32 years after combination treatment (radical nephrectomy + external beam radiotherapy on the bed of the resected kidney).

Keywords: renal cell carcinoma, kidney cancer, late recurrence, retroperitoneal lymph node

For citation: Petrov L.O., Izmailov A.A., Ustimenko A.V. et al. Late progression of renal cell carcinoma after 32 years: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):110–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-110-115>

Введение

Рак почки в 2022 г. занимал 10-е место (3,9 %) в общей структуре онкологической заболеваемости в России [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. во всем мире впервые выявлено 431 288 новых случаев рака почки, а к 2040 г. прогнозируют увеличение заболеваемости до 605 726 случаев [2]. По данным канцер-регистра России, примерно у 18 % пациентов почечно-клеточный рак (ПКР) выявляют на IV стадии с отдаленными метастазами. Основными локализациями метастатического поражения являются легкие (45,2 %), кости скелета (29,5 %), лимфатические узлы (20,8 %), печень (20,3 %), надпочечники (8,9 %) и головной мозг (8,1 %) [3]. Риск развития ПКР повышается по мере увеличения возраста и массы тела [4]. К факторам риска также относят курение и артериальную гипертензию [5, 6]. Кроме того, описаны наследственные варианты ПКР [7].

Хирургический метод наиболее эффективен для лечения локализованного ПКР. В настоящее время оптимальной для локализованных форм (стадии cT1–T2N0M0) считается резекция почки или радикальная нефрэктомия (РНЭ), а для местно-распространенных (стадии cT3–T4N0–1M0) – РНЭ [8]. Хирургическое лечение демонстрирует хорошие онкологические результаты. Так, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость после РНЭ у пациентов с I стадией заболевания равна 97,4 % [9]. В литературе встречаются описания клинических случаев появления метастазов ПКР через десятки лет после радикального лечения. Так, F. Bruckschen и соавт. описывают 2 случая появления метастазов через 17 и 22 года после РНЭ [10]. Коллеги из Саудовской Аравии описывают случай выявления метастаза ПКР в поджелудочной железе спустя 8 лет после хирургического лечения в радикальном объеме [11].

Клинический случай

Пациентка К., 56 лет, обратилась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба за консультацией с жалобами на наличие забрюшинного новообразования справа. Из анамнеза известно, что в 1991 г. по месту жительства (г. Воронеж) ей проведено комбинированное лечение рака правой почки: нефрэктомия справа и лучевая терапия на ложе удаленной почки. Диагноз при выписке: С64 злокачественное новообразование правой почки (почечно-клеточная карцинома), рТ3N0M0, стадия III. Дозы и режимы лучевой терапии неизвестны – медицинская документация утрачена. Пациентка ежегодно по месту жительства проходит обследование. В октябре 2022 г. было выявлено объемное образование забрюшинного пространства справа. Для определения дальнейшей тактики лечения больная направлена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

При компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 12.11.2022 в забрюшинном пространстве, на уровне позвонков L3–L4, выявлено узловое образование округлой формы размерами 35 × 33 мм, с неровными, четкими контурами, активно накапливающее рентгенконтрастное вещество по периферии, плотно прилегающее к передней поверхности нижней полой вены, сужая и деформируя ее просвет (рис. 1).

Под контролем ультразвуковой навигации пациентке выполнена трепанобиопсия данного образования. Морфологическое заключение: картина может соответствовать ПКР. Случай обсужден на междисциплинарном консилиуме: с учетом клинической картины, морфологической структуры опухоли, данных компьютерной томографии брюшной полости, длительного периода до прогрессирования пациентке рекомендовано проведение оперативного вмешательства в объеме удаления образования забрюшинного пространства справа.

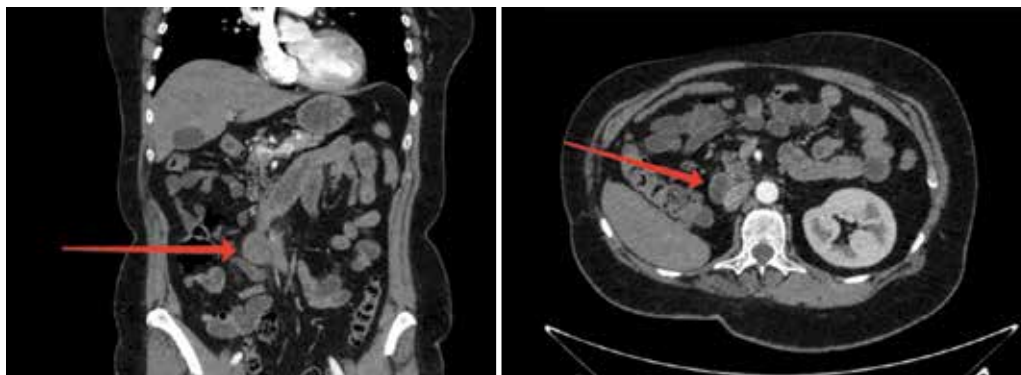


Рис. 1. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: образование забрюшинного пространства (стрелка)

Fig. 1. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the abdominal organs: lesion of the retroperitoneal space (arrow)

Пациентке 23.12.2022 проведена операция: забрюшинная лимфаденэктомия с резекцией двенадцатиперстной кишки (ДПК). Под эндотрахеальным наркозом на 5 см левее пупка установлен троакар 10 мм, наложен пневмоперитонеум, введена видеосистема. По средней линии в правом и левом мезогастрии по передней подмышечной линии установлены троакары 5 мм, на 3 см правее левой передней верхней оси подвздошной кишки установлен троакар 13 мм.

При ревизии в правых отделах брюшной полости определен умеренно выраженный спаечный процесс (в анамнезе — нефрэктомия справа, аппендэктомия). Печень нормальных размеров и консистенции, визуально метастазов нет, брюшина без признаков канцероматоза. Тонкая и ободочная кишка без видимой патологии, в органах малого таза инволютивные изменения.

С помощью ультразвукового скальпеля мобилизованы илеоцекальный угол и терминальный отдел подвздошной кишки из забрюшинного пространства. Визуализирована опухоль в забрюшинном пространстве, лежащая спереди на нижней полой вене и медиальным краем соприкасающаяся с аортой, в верхнем полюсе опухоли отмечается инвазия ДПК (3-я и 4-я порции). Опухоль до 4 см в диа-

метре, каменистой плотности. Выполнена конверсия доступа (рис. 2).

Проведена срединная лапаротомия. При ревизии новых данных не выявлено. Острым путем опухоль отделена от передней поверхности нижней полой вены и медиальной полуокружности аорты. Затем отделен верхний полюс опухоли и проведена краевая резекция ДПК — опухоль удалена. Гемостаз — сухо. Аортокавальная диссекция до уровня почечных сосудов. Дефект в ДПК ушит двухрядным швом, ДПК герметична. В начальный отдел тощей кишки проведен назоинтестинальный зонд для кормления. Гемостаз — сухо. Выполнен дренаж в подпеченочное пространство и малый таз. Рана передней брюшной стенки послойно ушита наглухо, наложена асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение первых 5 сут после операции пациентка получала питательные смеси через назоинтестинальный зонд. Кроме того, проводилась внутривенная антисекреторная терапия омепразолом (80 мг/сут). На 6-е сутки выполнена контрольная рентгеноскопия желудка: контрастное вещество свободно поступает в начальные отделы тощей кишки, признаков его выхода за пределы пищеварительной трубки не выявлено. Зонд удален, далее пациентка

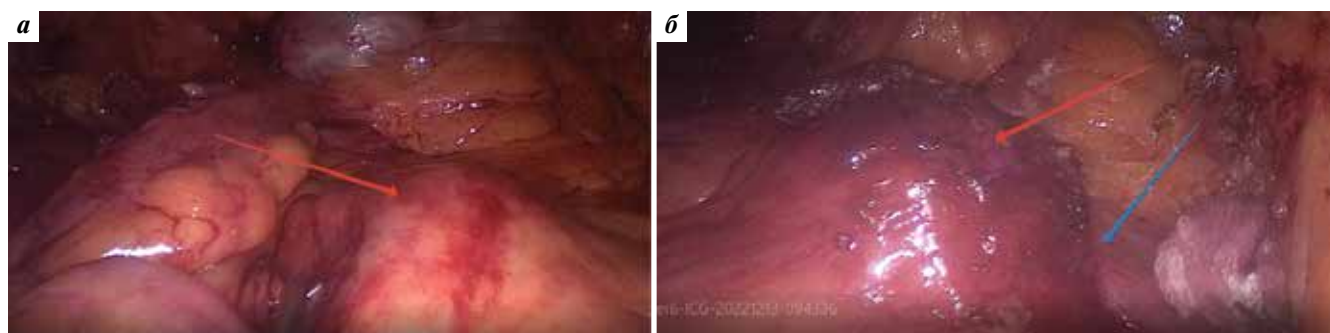


Рис. 2. Интраоперационные фотографии: а — образование забрюшинного пространства справа (красная стрелка); б — образование выделено из окружающих тканей (красная стрелка), при его мобилизации выявлена инвазия в двенадцатиперстную кишку (синяя стрелка)

Fig. 2. Intraoperative photo: а — lesion of the retroperitoneal space on the right (red arrow); б — lesion is separated from the surrounding tissues (red arrow), its mobilization revealed invasion into the duodenum (blue arrow)

получала питание естественным путем — диспепсии не выявлено. Выписана на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена диффузная яркая экспрессия CD10, RCC, АМАСR. Заключение: морфологическая и иммуногистохимическая картина светлоклеточного варианта ПКР. При контрольных обследованиях пациентки с марта 2023 г. до настоящего времени (июнь 2024 г.) признаков рецидива или генерализации процесса не выявлено.

Обсуждение

Лечение местных рецидивов ПКР — сложная проблема в связи с химио- и радиорезистентностью опухоли. Один из возможных методов — хирургический. В большинстве случаев требуется весьма агрессивная тактика лечения. Выполнение расширенных и комбинированных операций оправданно и позволяет продлить жизнь значительному числу больных [4]. Возможность оперативного вмешательства определяется такими факторами, как местная распространенность опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов. Местные рецидивы ПКР характеризуются повышенной склонностью к местно-инвазивному росту. У 49,6 % больных зарегистрировано вовлечение в опухолевый процесс окружающих органов и тканей, при этом у каждого 10-го пациента опухоль врастала в 2 и более смежных органа [11]. Согласно данным исследований, 5-летняя специфическая выживаемость оперированных пациентов колеблется от 25 до 52,2 % [1, 2, 4, 12]. Большой интерес представляет возможность улучшения результатов хирургического лечения местного рецидива ПКР за счет использования адъювантной терапии. В исследовании S. Tanguay и соавт. отдаленная безрецидивная выживаемость оперированных пациентов, получавших адъювантную иммунотерапию, составила 50 % по сравнению с 25 % в группе больных, подвергнутых только хирургическому вмешательству [13].

По данным S. Tanguay и соавт., гистогенез местного рецидива существенно влияет на выживаемость [13]. Опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов ассоциировано с худшим прогнозом по сравнению с рецидивными новообразованиями в мягких тканях. Пятилетняя специфическая выживаемость больных с мягкотканым местным рецидивом составила 51,9 %, что недостоверно выше, чем 34,8 % в группе пациентов, у которых рецидив оказался метастазом в регионарных лимфатических узлах ($p = 0,397$). Несмотря на то что разница результатов между группами не достигла статистической значимости, можно предположить, что метастазы в лимфатических узлах приводят к ухудшению прогноза, так как хирургическое удаление узлов, располагающихся в зоне регионарного метастазирования, т. е. паракавално и/или парааор-

тально, нередко сопряжено со значительными техническими трудностями, а порой и невыполнимо. Это предположение еще раз показывает, что лечение рецидивов заболевания для улучшения результатов необходимо выполнять в специализированных центрах квалифицированными хирургическими бригадами. Рассмотренный клинический случай подтверждает правильность данного суждения.

Адъювантной терапии ПКР с использованием таргетных препаратов посвящены многие крупные рандомизированные исследования, однако статистически значимых различий в снижении рисков смерти и прогрессирования независимо от применяемых препаратов и сроков лечения не получено. В настоящее время единственное рандомизированное исследование данной терапии у больных ПКР промежуточно-высокого и высокого риска прогрессирования, достигшей достоверных преимуществ по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, — KEYNOTE 564. В исследование включили 994 больных: 496 из них получали в течение 1 года адъювантную терапию пембролизумабом, а 498 — плацебо. При медиане наблюдения 57,2 мес в общей популяции больных получено достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости, относительный риск прогрессирования снизился на 28 % (отношение рисков 0,72 (0,59–0,87)). Показатели общей выживаемости также оказались значимо выше в группе пембролизумаба, относительный риск смерти снизился на 38 % (отношение рисков 0,62 (0,44–0,87)). На 48-м месяце наблюдения в группе больных, получивших пембролизумаб, были живы 91,2 %, а в группе плацебо — 86,0 %. При подгрупповом анализе наибольшее преимущество от назначения адъювантной терапии пембролизумабом получила группа больных M1 после удаления единичных или солитарных метастазов синхронно с нефрэктомией или метакронно, относительный риск прогрессирования снизился на 60 % (отношение рисков 0,40 (0,20–0,81)). В исследование также включили 57 пациентов с удаленными метастазами: 29 — в группу пембролизумаба и 28 — в группу плацебо. Однако в этой подгруппе не было получено статистически достоверных преимуществ по общей выживаемости, относительный риск смерти снизился на 49 % (отношение рисков 0,51 (0,15–1,75)). Это может быть связано с недостаточной длительностью адъювантной терапии (в рамках исследования пембролизумаб назначался на 1 год), а также с тем, что в последующих линиях лекарственная терапия иммуноонкологическими препаратами назначалась на 30 % реже в группе адъювантной терапии пембролизумабом, что могло привести к сближению кривых общей выживаемости. В связи с этим в настоящее время назначение адъювантной терапии пембролизумабом всем пациентам дискутабельно [14–20].

Заключение

У 1,8–14,6 % больных локализованным и местно-распространенным ПКР, подвергнутых РНЭ, в дальнейшем развивается местный рецидив заболевания. Химио- и радиорезистентность ПКР, а также ограниченная эффективность терапии значительно сужают возможный спектр тактических подходов к лечению пациентов этой тяжелой категории. При отсутствии технической возможности радикального хирургического лечения изолированных и сочетающихся с отдаленными метастазами местных рецидивов ПКР стан-

дартом лечения является комбинированная лекарственная терапия. Локальные рецидивы ПКР после нефрэктомии ассоциированы с плохим прогнозом. Наиболее значимые факторы, влияющие на выживаемость, – радикальное хирургическое лечение и отсутствие клинических проявлений заболевания. В связи с этим наблюдение за пациентами данной категории необходимо проводить пожизненно, а не в течение 5 лет, что подтверждает описанный клинический случай рецидива заболевания через 32 года после оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23(4):973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
4. Esrig D., Ahlering T.E., Lieskovsky G., Skinner D.G. Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;147(6):1491–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37605-x
5. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728–38. DOI: 10.1002/ijc.21398
6. Petejova N., Martinek A. Renal cell carcinoma: review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160(2):183–94. DOI: 10.5507/bp.2015.050
7. Sasco A.J., Secretan M.B., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004;45(Suppl 2):S3–9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
8. Chittiboyna P., Lonser R.R. Von Hippel–Lindau disease. *Hand Clin Neurol* 2015;132:139–56. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X
9. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки, 2021. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10> Clinical Guidelines. Kidney parenchyma cancer, 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10> (In Russ.).
10. Bruckschen F., Gerharz C.D., Sagir A. Renal cell carcinoma with unusual metachronous metastasis up to 22 years after nephrectomy: two case reports. *J Med Case Rep* 2021;15(1):490. DOI: 10.1186/s13256-021-03098-5
11. Alayyaf N., AlQatari A.A., Altalib A. et al. Management of very late pancreatic metastasis of renal cell carcinoma 8 years after radical nephrectomy: a report of a rare case. *Am J Case Rep* 2021;22:e927921. DOI: 10.12659/AJCR.927921
12. Cheaib J.G., Patel H.D., Johnson M.H. et al. Stage-specific conditional survival in renal cell carcinoma after nephrectomy. *Urol Oncol* 2020;38(1):6.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.08.011
13. Tanguay S., Pisters L.L., Lawrence D.D., Dinney C.P. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. *J Urol* 1996;155(1):26–9.
14. Haas N.B., Manola J., Uzzo R.G. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet* 2016;387(10032):1998]. *Lancet* 2016;387(10032):2008–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00559-6
15. Haas N.B., Manola J., Dutcher J.P. et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1249–52. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0076
16. Motzer R.J., Haas N.B., Donskov F. et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3916–23. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.5324
17. Sun M., Marconi L., Eisen T. et al. Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Eur Urol* 2018;74(5):611–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.05.002
18. Gross-Goupil M., Kwon T.G., Eto M. et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29(12):2371–8. DOI: 10.1093/annonc/mdy454
19. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406
20. Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H. et al. Overall Survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390(15):1359–71. DOI: 10.1056/NEJMoa2312695

Вклад авторов

Л.О. Петров: участие в оперативном лечении, научное редактирование;
А.А. Измайлов: участие в оперативном лечении, подготовка данных литературы, написание статьи;
А.В. Устименко: участие в оперативном лечении, написание статьи;
А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев, С.А. Иванов: научное редактирование;
А.А. Измайлов: научное редактирование, участие в определении тактики лечения.

Authors' contributions

L.O. Petrov: participation in surgical treatment, scientific editing;
A.A. Izmailov: participation in surgical treatment, preparation of literature data, article writing;
A.V. Ustimenko: participation in surgical treatment, article writing;
A.A. Kalpinskiy, B.Ya. Alekseev, S.A. Ivanov: scientific editing;
A.A. Izmailov: scientific editing, participation in treatment strategy.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>
А.С. Калпинский / A.A. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Солидарная фиброзная опухоль предстательной железы: клинический случай и обзор литературы

К.А. Фирсов, Ф.И. Салимзянов, О.А. Халмурзаев, А.И. Колтунова, О.Т. Хван, В.Б. Матвеев

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

Контакты: Константин Андреевич Фирсов Leneror@yandex.ru

Солидарная фиброзная опухоль предстательной железы является крайне редким новообразованием мезенхимальной природы. На сегодняшний день в мировой литературе описано около 40 случаев данной патологии. Солидарная фиброзная опухоль длительное время протекает бессимптомно и зачастую является случайной находкой при проведении рентгенологического обследования. Для дифференциальной диагностики солидарной фиброзной опухоли с другими мезенхимальными новообразованиями обязательно проведение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии STAT6. Основным и наиболее эффективным методом лечения является хирургический. В статье представлен уникальный клинический случай первично-множественных синхронных злокачественных опухолей: солидарной фиброзной опухоли предстательной железы (риск метастазирования по классификации Всемирной организации здравоохранения (2020) промежуточный) и рака предстательной железы II стадии (pT2NOM0R0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3)).

Ключевые слова: солидарная фиброзная опухоль, рак предстательной железы, STAT6

Для цитирования: Фирсов К.А., Салимзянов Ф.И., Халмурзаев О.А. и др. Солидарная фиброзная опухоль предстательной железы: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2024;20(2):116–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-116-121>

Solitary fibrous tumor of the prostate: clinical case and literature review

K.A. Firsov, F.I. Salimzyanov, O.A. Khalmurzaev, A.I. Koltunova, O.T. Khvan, V.B. Matveev

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

Contacts: Konstantin Andreevich Firsov Leneror@yandex.ru

Solitary fibrous tumor of the prostate is an extremely rare neoplasm of mesenchymal nature. To date, about 40 cases of this pathology have been described in international literature. Solitary fibrous tumors are asymptomatic for a long time and are usually an incidental radiological examination. To differentiate a solitary fibrous tumor from other mesenchymal neoplasms, it is necessary to conduct an immunohistochemical study to determine STAT6 expression. The main and most effective method of treatment is surgery. In this article we present a unique clinical case of a patient with synchronous tumors: malignant solitary fibrous tumor of the prostate (risk of metastasis (WHO 2020) intermediate); prostate cancer stage II (pT2NOM0R0, Gleason 6 (3 + 3)).

Keywords: solitary fibrous tumor, prostate cancer, STAT6

For citation: Firsov K.A., Salimzyanov F.I., Khalmurzaev O.A. et al. Solitary fibrous tumor of the prostate: clinical case and literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(2):116–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-116-121>

Введение

Менее 1 % всех опухолей предстательной железы представлены мезенхимальными новообразованиями, которые возникают из специализированной стромы

органа. К ним относятся сосудистые, нейрогенные, фиброзные, гладкомышечные опухоли и множество сарком [1].

Солидарная фиброзная опухоль (СФО) предстательной железы — крайне редкое фибропластическое новообразование мезенхимальной природы. В мировой литературе описано около 40 случаев данной патологии [2]. СФО впервые была упомянута в 1870 г. в работе E. Wagner [3]. Однако более подробно этот тип опухолей был описан лишь в 1931 г. P. Klempereger и B.R. Coleman [4].

Солидарная фиброзная опухоль относится к редко метастазирующим новообразованиям с непредсказуемым биологическим поведением. Подавляющее большинство опухолей (до 78 %) проявляют себя как доброкачественные [5]. Реже выявляют злокачественные формы новообразования, которые характеризуются более высокой частотой локальных рецидивов и отдаленного метастазирования (2–14 %) [6]. Для оценки злокачественного потенциала существуют критерии неблагоприятного прогноза заболевания. Они включают один или несколько признаков: большой размер (>10 см), митотический индекс более 4/10 репрезентативных полей зрения (РПЗ), ядерный плеоморфизм, инфильтративный характер роста, очаги некроза и кровоизлияния. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новую классификацию СФО, в которой вместо ее разделения на незлокачественную и злокачественную стало необходимо использовать стратификацию рисков по группам низкого, промежуточного и высокого риска метастазирования [7, 8].

В данной статье мы представляем собственный опыт лечения пациента с СФО предстательной железы.

Клинический случай

Пациент К., 74 лет, в августе 2022 г. был госпитализирован в урологическое отделение Центральной районной больницы в связи с острой задержкой мочи. Была выполнена установка уретрального катетера Фолея.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлено новообразование в области малого таза максимальным размером 11–12 см, многоузловой неоднородной структуры, оттесняющее мочевой пузырь и прямую кишку. Уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови составил 4,2 нг/мл. При дообследовании заподозрена злокачественная опухоль малого таза.

В онкологическом диспансере по месту жительства выполнены цистостомия и интраоперационная биопсия опухоли малого таза. По результатам морфологического исследования в биоптатах обнаружены фрагменты узла СФО с высокой клеточностью, без очагов некроза; митотический индекс 7/10 РПЗ. Результат иммуногистохимического исследования: опухоль положительна в отношении маркеров CD34, BCL2, частично положительна к CD99, иммуноотрицательна в отношении CD31, CK1/3, десмина, DOG1, FLI-1, SMA, S100.

Впоследствии гистологические препараты пересмотрены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Результат:

злокачественная СФО (CD34, STAT6 положительны в опухолевых клетках, Ki-67 15 %).

В январе 2023 г. по месту жительства пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с ¹⁸F-фтор-2-дезоксид-глюкозой (¹⁸F-ФДГ), по данным которой определялись выраженное увеличение предстательной железы без гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ и уретеропиелокаликоэктазия с 2 сторон. При дообследовании признаков обструктивного пиелонефрита не выявлено, уровни креатинина и мочевины были в пределах референсных значений, диурез сохранен.

Пациент дополнительно обследован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Больной предъявлял жалобы на тянущие боли в правой ноге. При пальцевом ректальном исследовании выявлено, что предстательная железа увеличена до гигантского размера, безболезненная, каменистой плотности, бугристая, значительно отдавливает стенку прямой кишки без убедительных признаков врастания в нее, слизистая оболочка прямой кишки над опухолью подвижная.

Пациенту 28.03.2023 повторно была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза, по результатам которой предстательная железа размером до 13,7 × 11,5 × 11,2 см, неоднородной структуры за счет переходной и центральной зон. Зональная структура железы прослеживается, периферическая зона с наличием участков неоднородной структуры, без интенсивного накопления контрастного вещества. Опухоль компримирует органы малого таза. Псевдокапсула предстательной железы прослеживается на всем протяжении. Мочеточники на уровне исследования расширены: справа до 1,6 см и слева до 1,7 см. Тазовые и паховые лимфатические узлы не изменены (рис. 1).

Результат компьютерной томографии (от 30.03.2023): в легких патологии не обнаружено; в полости малого таза выявлено крупное солидное образование с кистозным компонентом, общим размером до 12,8 × 12,6 см. Опухоль прилежит к подвздошным сосудам, к передней поверхности крестца (без признаков деструкции), инфильтрирует мочевой пузырь, оттесняя его кпереди, а также оба мочеточника. Экскреторная функция почек замедлена (рис. 2).

По данным пересмотра готовых гистологических препаратов определяются фрагменты узла СФО с высокой клеточностью, без очагов некроза, митотический индекс 7/10. В готовых иммуногистохимических препаратах в клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия STAT6, CD34. Экспрессия CK1/3, CD99, CD31, десмина, BCL2, SMA, FLI-1, DOG1, S100 в клетках опухоли не обнаружена. Заключение: СФО (риск метастазирования по классификации ВОЗ (2020) промежуточный), grade 3.

По решению онкоурологического консилиума пациенту 03.05.2023 была выполнена радикальная цистэктомия, расширенная тазовая лимфодиссекция, операция Брикера. Из протокола операции: после выполнения срединной лапаротомии при ревизии в малом тазу определяется

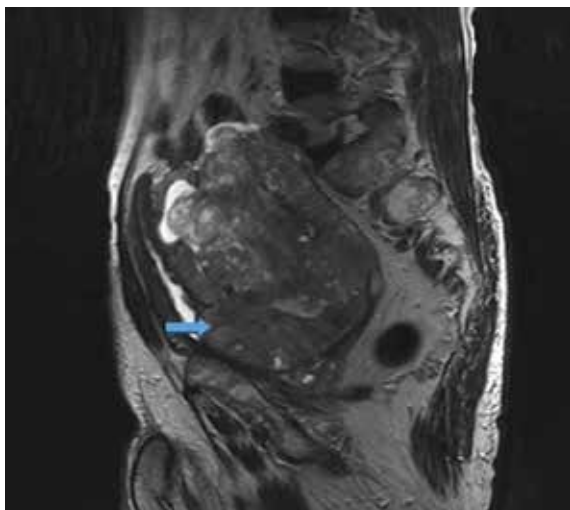


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, сагиттальная проекция. Опухоль предстательной железы указана стрелкой
Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance images of the pelvis in the sagittal plane. Prostate tumor is indicated by an arrow



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением, аксиальная проекция. Опухоль указана стрелкой
Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography of the abdomen and pelvis, axial plane. Tumor is indicated by an arrow



Рис. 3. Опухолевый конгломерат
Fig. 3. Conglomerate tumor

опухолевый конгломерат размером до 20 см с вовлечением предстательной железы, семенных пузырьков, мочевого пузыря, правых подвздошных сосудов. Опухоль врастает в надкостницу лонной кости, мышцы тазового дна с обеих сторон, а также в наружную подвздошную вену справа. Оба мочеточника расширены до 10 мм, их стенки утолщены, смещены опухолью латерально (рис. 3).

Макропрепарат представлен опухолевым конгломератом, состоящим из предстательной железы с простатической частью уретры длиной 6,5 см, мочевым пузырем с паравезикальной клетчаткой и дистальными частями обоих мочеточников. Предстательная железа размером 11,5 × 11 × 9 см. На разрезе в ткани железы определялось разрастание плотной ткани желтовато-белого цвета, солидного вида, с участком дряблой консистенции размером 8,5 × 7 × 6 см, представленным крупнобугристыми разрастаниями аналогичного вида с щелевидными полостями, заполненными слизистым содержимым (рис. 4).

При микроскопическом исследовании в тканях предстательной железы определяются плотно и беспорядочно расположенные овоидные и вытянутые веретеновидные клетки с нечеткими границами, находящиеся среди коллагенизированной стромы с миксоидными изменениями с очагом некроза (менее 10%), с расширенными разветвленными и угловатыми сосудами. Митотический индекс 3/10 РПЗ (рис. 5). Опухоль инфильтрирует прилежащую жировую ткань, врастает в мышечную оболочку мочевого пузыря, не прорастая в семенные пузырьки. В ткани предстательной железы на остальном протяжении определяется очаг (менее 5% от общего объема) ацинарной аденокарциномы, 6 (3 + 3) баллов по шкале Глисона, без прорастания капсулы, без признаков сосудистой и периневральной инвазии (рис. 6).

При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках определяются экспрессия маркеров STAT6 (рис. 7) и CD34 (рис. 8), отсутствие экспрессии маркеров CD117, CK18, SMA, десмина, S100. Индекс пролиферации Ki-67 12%.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки после хирургического вмешательства под наблюдением онколога и уролога по месту жительства.

Таким образом, на основании клинических, морфологических и лабораторных данных установлен диагноз первично-множественных синхронных злокачественных опухолей: СФО предстательной железы (риск метастазирования по классификации ВОЗ (2020) промежуточный) и рака предстательной железы II стадии (pT20M0R0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3)).

В настоящее время за пациентом продолжается динамическое наблюдение. За период с 30.03.2023 по 24.12.2023 данных о локальном рецидиве и системном прогрессировании не выявлено. Статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная группа исследования рака) 0.

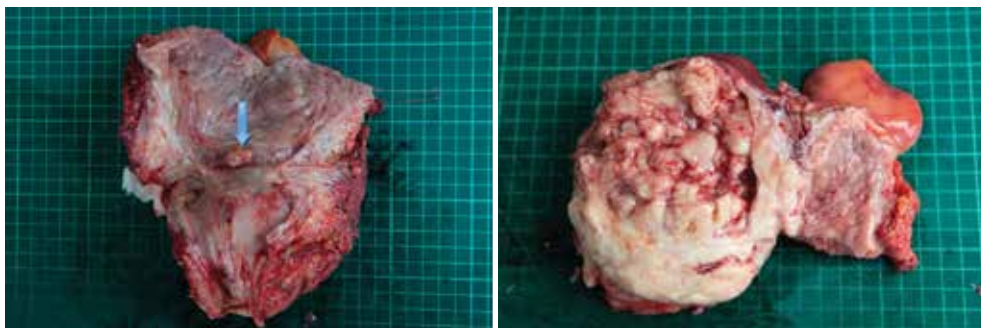


Рис. 4. Макропрепарат: удаленные предстательная железа, мочевого пузыря и дистальные части обоих мочеточников. Инвазия опухоли в мочевой пузырь показана стрелкой

Fig. 4. Gross specimen: removed prostate, bladder, both distal ureters. Tumor invasion into the bladder is indicated by an arrow

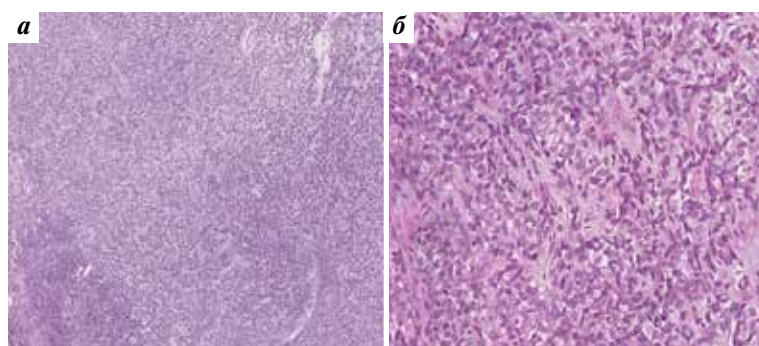


Рис. 5. Солитарная фиброзная опухоль: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 5. Solitary fibrous tumor: а – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б – hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

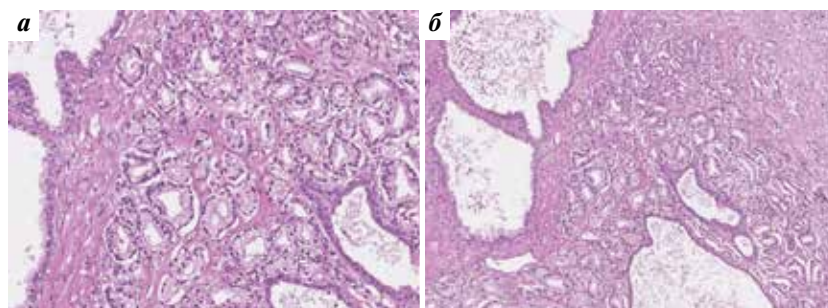


Рис. 6. Ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3): а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 6. Acinar adenocarcinoma, Gleason 6 (3 + 3): а – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б – hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

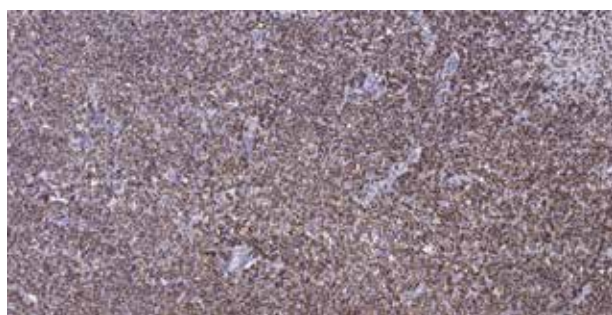


Рис. 7. Положительная экспрессия STAT6, $\times 100$

Fig. 7. Positive STAT6 expression, $\times 100$



Рис. 8. Положительная экспрессия CD34, $\times 200$

Fig. 8. Positive CD34 expression, $\times 200$

Обсуждение

Солидарная фиброзная опухоль может возникать в любых органах и тканях. Наиболее часто встречающимися локализациями являются серозные оболочки (плевры и брюшина (60–70 % всех случаев)), реже – желудок, печень, щитовидная железа, слюнные железы, мозговые оболочки, мочевой пузырь, почки, предстательная железа [7, 8]. Этиология СФО в настоящий момент остается до конца не ясной. Однако в научной литературе встречаются описания некоторых патогенетических механизмов возникновения СФО. Ключевым является слияние генов NAB2-STAT6, возникающее в результате повторяющихся внутривхромосомных инверсий на хромосоме 12q13. Представленное генетическое изменение нарушает экспрессию NAB2 – важного регулятора фактора транскрипции early growth response 1 (EGR1) и STAT6 – транскрипционного фактора, влияющего на экспрессию генов путем связывания с промотором ДНК. В результате образованный химерный ген NAB2-STAT6 приводит к избыточной активации экспрессии генов, образуя онкогенную положительную петлю обратной связи, индуцирующую пролиферацию клеток, стимулируемую EGR1 [9].

Длительное время СФО протекает бессимптомно и зачастую является случайной находкой при проведении рентгенологического исследования. Клинические проявления возникают лишь на поздних этапах заболевания, когда опухоль достигает большого размера и начинает компримировать смежные структуры [6]. Для подтверждения диагноза СФО большое значение имеют результаты иммуногистохимического исследования, с помощью которого можно оценить экспрессию STAT6, являющегося наиболее надежным маркером с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Помимо STAT6 определяют и другие, менее чувствительные маркеры: CD34, BCL2 и CD99. Иммуногистохимическое исследование также играет важную роль в дифференциальной диагностике СФО от других мягкотканых новообразований [10, 11].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения СФО. По данным литературы, 10-лет-

няя общая выживаемость пациентов при выполнении R0-резекций варьирует от 54 до 89 %, а среднее время без прогрессирования составляет 117 (33–169) мес [12]. Вопрос об эффективности применения лучевой терапии остается открытым, поскольку нет однозначных данных о ее влиянии на данный тип опухолей. Это касается и применения лекарственной терапии. В настоящее время в научной медицинской литературе представлены результаты применения темозоломида в комбинации с бевацизумабом, сорафениба, сунитиниба и пазопаниба, а также ингибиторов рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 [13–15]. В недавней работе S. Stacchiotti и соавт. сообщается об успешном применении регорафениба при лечении СФО. При медиане периода наблюдения 48,4 мес частота объективного ответа составила 37,5 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 4,7 мес, 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 31,2 %, медиана общей выживаемости – 26,4 мес, 1-летняя общая выживаемость – 64,7 % [16].

Заключение

Солидарная фиброзная опухоль предстательной железы – крайне редкое новообразование фибропластической природы, выявляемое чаще всего случайно при развитии локальных симптомов заболевания, связанных со сдавливанием окружающих органов и структур. Для дифференциальной диагностики СФО с другими мезенхимальными новообразованиями обязательно проведение иммуногистохимического исследования с определением экспрессии STAT6. Для выработки оптимальной лечебной тактики необходимы персонализированный подход и обязательное обсуждение пациента на онкологическом консилиуме. Хирургический метод лечения является основным и наиболее эффективным. В послеоперационном периоде за всеми пациентами с СФО необходимо тщательное динамическое наблюдение. Лечение и последующее наблюдение за пациентами с данной опухолевой патологией должно проводиться в специализированных онкологических центрах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marcal L.P., Surabhi V.R., Ramani N.S. et al. Mesenchymal neoplasms of the prostate and seminal vesicles: spectrum of disease with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2022;2(42):417–32. DOI: 10.1148/rg.210084
2. Peng Y., Jiang Y., Ding S. et al. Solitary fibrous tumors in prostate: a case report with review of the literature. *Aging Male* 2022;1(25):219–27. DOI: 10.1080/13685538.2022.2110232
3. Wagner E. Das tuberkelähnliche lymphadenom (der cytogene oder reticulirte tuberkel). *Leipzig Arch Heilk* 1870;11:497. Available at: <https://archive.org/details/b21705781>
4. Klemperer P., Coleman B.R. Primary neoplasm of the pleura: a report of five cases. *Arch Pathol* 1931;11:385–412.
5. Минин К.В., Кононец П.В., Полоцкий Б.Е., Мочальникова В.В. Солидарная фиброзная опухоль плевры. Обзор литературы и опыт лечения 30 пациентов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(2):22–9. DOI: 10.17116/onkolog2020902122
6. Минин К.В., Кононец П.В., Полоцкий Б.Е., Мочальникова В.В. Solitary fibrous tumor pleura. Review of literature and treatment experience of 30 patients. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020;9(2):22–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020902122
7. Рябов А.Б., Пикин О.В., Абу-Хайдар О.Б. Злокачественный вариант солидарной фиброзной опухоли плевры в сочетании со стойкой гипогликемией: клиническое наблюдение. *Сибир-*

- ский онкологический журнал 2020;19(2):147–52.
DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-147-152
- Ryabov A.B., Pikin O.V., Abu-Khaidar O.B. Solitary fibrous malignant tumor of the pleura with associated hypoglycemia: a case report. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2020;19(2):147–52. (In Russ.)
DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-147-152
7. Demicco E.G., Fritchie K.J., Han A. Solitary fibrous tumour. In: *The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th edn. World Health Organization, 2020. Pp. 104–108.*
8. Demicco E.G., Park M.S., Araujo D.M. et al. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Mod Pathol* 2012;25(9):1298–306.
DOI: 10.1038/modpathol.2012.83
9. Olson N.J., Linos K. Dedifferentiated solitary fibrous tumor: a concise review. *Arch Pathol Lab Med* 2018;6(142):761–6.
DOI: 10.5858/arpa.2016-0570-RS
10. Ronchi A., Mantia E.L., Gigantino V. et al. A rare case of malignant solitary fibrous tumor in prostate with review of the literature. *Diagn Pathol* 2017;1(12):50.
DOI: 10.1186/s13000-017-0640-5
11. Machado I., Nieto-Morales G., Cruz J. et al. Controversial issues in soft tissue solitary fibrous tumors: a pathological and molecular review. *Pathol Int* 2020;70(3):129–39.
12. Robinson L.A. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Cancer Control* 2006;13(4):264–9. DOI: 10.1111/pin.12894
13. Stacchiotti S., Negri T., Palassini E. et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther* 2010;9(5):1286–97.
DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1205
14. Quek R., Wang Q., Morgan J.A. et al. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):871–9.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2621
15. Schwartz G.K., Tap W.D., Qin L.X. et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–82. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70049-4
16. Stacchiotti S., Baldi G.G., Frezza A.M. Regorafenib in advanced solitary fibrous tumour: results from an exploratory phase II clinical study. *Eur J Cancer* 2023;195:13391.
DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113391

Вклад авторов

К.А. Фирсов: разработка дизайна статьи, написание текста статьи;
Ф.И. Салимзянов: обзор литературы, написание текста статьи;
О.А. Халмурзаев: анализ полученных данных;
А.И. Колтунова, О.Т. Хван: сбор материала, получение данных для анализа;
В.Б. Матвеев: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

K.A. Firsov: article design, article writing;
F.I. Salimzyanov: literature review, article writing;
O.A. Khalmurzaev: analysis of the obtained data;
A.I. Koltunova, O.T. Khvan: material collection, obtaining data for analysis;
V.B. Matveev: critical revision with addition of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Фирсов / K.A. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-4626-1295>
Ф.И. Салимзянов / F.I. Salimzyanov: <https://orcid.org/0009-0000-8773-731X>
О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>
А.И. Колтунова / A.I. Koltunova: <https://orcid.org/0000-0001-8948-7764>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 28.02.2024. **Принята к публикации:** 09.04.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 28.02.2024. **Accepted for publication:** 09.04.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Когда повторная биопсия кардинально меняет тактику лечения при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы с нейроэндокринной трансформацией: клинический случай и обзор литературы

И.С. Усольцева¹, Э.Л. Парсаданова¹, Ю.К. Ким²

¹ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

²ГБУЗ «Сахалинское областное патологоанатомическое бюро»; Россия, 693004 Южно-Сахалинск, пр-кт Мира, 430

Контакты: Инесса Станиславовна Усольцева inessau1984@gmail.com

Нейроэндокринная неоплазия предстательной железы – достаточно редкая нейроэндокринная карцинома, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом. При нетипичном течении аденокарциномы предстательной железы в определенных случаях возможно заподозрить развитие вторичного нейроэндокринного рака. Своевременная повторная биопсия и верный диагноз способны повлиять как на продолжительность, так и на качество жизни пациента.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак, предстательная железа, клинические рекомендации, лекарственная терапия

Для цитирования: Усольцева И.С., Парсаданова Э.Л., Ким Ю.К. Когда повторная биопсия кардинально меняет тактику лечения при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы с нейроэндокринной трансформацией: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2024;20(2):122–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-122-128>

When repeated biopsy dramatically changes treatment tactics in metastatic castration-refractory prostate cancer with neuroendocrine transformation: clinical case and literature review

I.S. Usoltseva¹, E.L. Parsadanova¹, Yu.K. Kim²

¹Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary; 3 Gorky St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

²Sakhalin Regional Pathologoanatomical Bureau; 430 Mira Prospekt, Yuzhno-Sakhalinsk 693004, Russia

Contacts: Inessa Stanislavovna Usoltseva inessau1984@gmail.com

Neuroendocrine neoplasia of the prostate gland is a rather rare neuroendocrine carcinoma characterized by poor prognosis. With an atypical course of prostate adenocarcinoma in certain cases, it is possible to suspect development of secondary neuroendocrine cancer. A timely repeat biopsy and correct diagnosis can affect both the patient's life expectancy and his quality of life.

Keywords: neuroendocrine cancer, small cell cancer, prostate gland, clinical the patient's life expectancy and his quality of life, anticancer drug therapy

For citation: Usoltseva I.S., Parsadanova E.L., Kim Yu.K. When repeated biopsy dramatically changes treatment tactics in metastatic castration-refractory prostate cancer with neuroendocrine transformation: clinical case and literature review. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(2):122–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-122-128>

Введение

Нейроэндокринная неоплазия предстательной железы — достаточно редкая нейроэндокринная карцинома, составляющая около 0,5–1 % всех злокачественных новообразований предстательной железы [1]. Чаще всего такие опухоли выявляют у пациентов неонатального и постпубертатного возраста, что, наиболее вероятно, обусловлено уровнем андрогенных гормонов [2]. Нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы. Считается, что в норме они играют важную роль в нейрональной и эндокринной регуляции предстательной железы, однако их точная функция не установлена.

На микроскопическом уровне при обычном окрашивании гематоксилином и эозином нейроэндокринные клетки не всегда можно визуализировать. Наиболее эффективен в их выявлении иммуногистохимический метод с использованием специфических маркеров (хромогранин, синаптофизин, нейронспецифическая энолаза и CD56). Ацинарная аденокарцинома иммуногистохимически демонстрирует нейроэндокринные клетки в 10–100 % случаев в зависимости от количества срезов и используемых антител, однако их наличие не влияет на прогноз заболевания, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения не рекомендует проведение рутинного иммуногистохимического исследования с маркерами нейроэндокринных клеток [3, 4].

Такие клетки андрогеннезависимы и не вызывают повышения концентрации простатического специфического антигена (ПСА). Наличие у пациента нейроэндокринного рака предстательной железы (РПЖ) ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, и, как правило, данные опухоли выявляют уже на стадии местно-распространенного или диссеминированного процесса. Так, по данным литературы, средняя продолжительность жизни пациентов с нейроэндокринным РПЖ — менее 1 года [5].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2016), нейроэндокринные опухоли предстательной железы имеют следующие гистологические формы [4]:

1. Аденокарцинома с очаговой нейроэндокринной дифференцировкой. Может быть первичной опухолью, или, чаще, результатом андрогендепривационной терапии, или феноменом резистентности к препаратам, нацеленным на рецепторы андрогенов. В настоящее время считается, что степень нейроэндокринной дифференцировки возрастает с прогрессированием РПЖ и в ответ на гормонотерапию сопровождается повышением уровня нейронспецифической энолазы или хромогранина А, что наблюдается у пациентов на фоне проведения длительной андрогендепривационной гормональной терапии [6, 7].

2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. На сегодняшний день, по данным раз-

личных источников, зарегистрировано всего 5–8 случаев истинной нейроэндокринной опухоли предстательной железы [3, 8]. Эта крайне редкая патология является первичным нейроэндокринным раком в отсутствие сопутствующей аденокарциномы и сходна по морфологической структуре с нейроэндокринными новообразованиями других локализаций.

3. Нейроэндокринный РПЖ. Редкое новообразование, которое может проявляться в чистой нейроэндокринной форме или в виде смешанной нейроэндокринной/нейроэндокринной неоплазии в сочетании с аденокарциномой предстательной железы. Примерно в половине случаев новообразование возникает у пациентов с ранее диагностированной аденокарциномой предстательной железы, получавших андрогендепривационную терапию, которая стала резистентной к кастрации, хотя может возникать и *de novo* [9]. Нейроэндокринный РПЖ имеет 2 подтипа:

- мелкоклеточный: впервые описан R. Wenk и соавт. в 1977 г. Составляет от 1 до 2 % среди всех мелкоклеточных типов рака. Данный вид опухоли отличается агрессивным клиническим течением, и около 75–100 % пациентов при первом обращении имеют распространенную стадию заболевания [4];
- крупноклеточный: крайне редкий в чистом виде, как правило, возникает на фоне длительной гормонотерапии РПЖ. A. Evans и соавт. приводят единственное исследование, в котором описаны 7 случаев данного рака, 6 из которых возникли после гормонотерапии. Все описанные случаи характеризовались быстрым прогрессированием и метастазированием, медиана выживаемости составила 7 мес [4].

Доступных публикаций по нейроэндокринным опухолям предстательной железы немного. В последние годы число сообщений заметно увеличилось, тем не менее заболевание остается малоизученным и четкие алгоритмы лечения и диагностики не разработаны, что усложняет работу практикующего врача-клинициста с подобными пациентами. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по диагностике и лечению РПЖ (2020) не содержат указаний о тактике ведения пациентов с нейроэндокринным РПЖ.

В практических рекомендациях по лечению РПЖ RUSSCO (2023) содержится информация о том, что первичный нейроэндокринный (мелкоклеточный) РПЖ встречается казуистически редко [9]. Как правило, нейроэндокринная дифференцировка опухоли является признаком кастрационной резистентности и должна быть верифицирована до назначения терапии. Выделяют следующие клинические и лабораторные признаки, косвенно указывающие на нейроэндокринную дифференцировку: литический характер поражения костей, низкий уровень ПСА при большом объеме метастатического поражения, высокий уровень лактатдегидрогеназы, наличие только висцеральных

метастазов. Рекомендованными режимами лечения являются комбинации этопозид + cisплатин, карбоплатин + этопозид, доцетаксел + карбоплатин.

Руководства NCCN по лечению РПЖ (2023) более содержательны. Помимо упоминания о редкости *de novo* мелкоклеточной/нейроэндокринной карциномы предстательной железы сообщается, что чаще данный гистологический тип вторичен и возникает на фоне андрогендепривационной терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ. Результаты многоцентрового проспективного исследования с участием 202 пациентов с данным РПЖ показали, что повторная биопсия метастатического очага подтвердила мелкоклеточную/нейроэндокринную гистологию у 17 % больных [10]. Заподозрить мелкоклеточный/нейроэндокринный РПЖ возможно у пациентов с кастрационно-рефрактерным заболеванием, которые имеют низкий уровень ПСА, несмотря на большой объем метастатических очагов, в том числе висцеральных. Выше риск у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 9 или 10 (5-я группа градации РПЖ). В качестве 1-й линии системной терапии рекомендованы комбинации cisплатин + этопозид, карбоплатин + этопозид, доцетаксел + карбоплатин, кабазитаксел + карбоплатин. Также возможно использование рекомендаций по системному лечению мелкоклеточного рака легких, так как поведение мелкоклеточного/нейроэндокринного РПЖ аналогично данному раку [11].

Существуют исследования, доказывающие эффективность комбинации этопозид + платина для пациентов с нейроэндокринным РПЖ. В исследовании II фазы, проведенном Y. Logiot и соавт., 40 пациентов после неэффективного стандартного лечения доцетакселом получили в среднем 3 цикла комбинации карбоплатина (площадь под кривой 5) в 1-й день и этопозид внутривенно (80 мг/м²/сут) в течение 3 дней подряд [12]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составила 2,1 и 19 мес соответственно.

В исследовании II фазы, проведенном A. Fléchon и соавт., 55 пациентов получали в среднем 4 цикла карбоплатина (площадь под кривой 4) в 1-й день и этопозид внутривенно (100 мг/м²/сут) в течение 3 дней подряд [13]. Медиана ВБП и ОВ составила 2,9 и 9,6 мес соответственно. В исследовании II фазы M. Saubet и соавт. медиана ВБП составила 3,3 мес, а медиана ОВ — 8,1 мес [14]. В исследовании Y. Logiot и соавт. только у 10 % пациентов наблюдались висцеральные метастазы, и больные получали лечение карбоплатином + этопозидом только после 1 цикла химиотерапии 1-й линии на основе доцетаксела, что может объяснить длительную выживаемость (19 мес).

В рандомизированном исследовании I–II фаз P.G. Cogn и соавт. изучалась эффективность добавления карбоплатина к кабазитакселу в сравнении с ис-

пользованием только кабазитаксела у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ [15]. Пациенты были стратифицированы по наличию или отсутствию клинико-патологических критериев агрессивного варианта РПЖ. Добавление карбоплатина к кабазитакселу у пациентов с такими опухолями увеличивало медиану ВБП до 7,5 (4,4–9,6) мес при лечении комбинацией ($p = 0,017$) против 1,7 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,3–не достигнуто) при лечении кабазитакселом. Предполагаемая медиана ОВ составила 8,5 (4,8–не достигнуто) против 20,2 (13,3–37,2) мес ($p = 0,0002$).

Имеются данные, что и другие схемы лекарственной терапии показывают результаты, аналогичные схеме этопозид + карбоплатин, включая метрономную дозу винорелбина 40 мг: средняя ВБП составляет 4 мес (33,0 %; 95 % ДИ 15,6–55,3) [16]. При использовании эрибулина медиана ВБП составила 1,9 мес (95 % ДИ 0,03–9,9), а медиана ОВ — 20,8 мес (95 % ДИ 2,2–32,4) [17]. Комбинация карбоплатин + этопозид, по-видимому, превосходит другие препараты, такие как трабектедин (медиана ВБП 1,5 мес; 95 % ДИ 0,9–1,8) [18]. При метрономной терапии циклофосфамидом перорально медиана ВБП составила 5 мес (95 % ДИ 3–8), а медиана ОВ — 19 мес (95 % ДИ 8–28) [19].

Учитывая редкость данной патологии, приводим клинический случай крупноклеточного нейроэндокринного РПЖ.

Клинический случай

Пациент А., 1967 года рождения, поступил в онкоурологическое отделение Сахалинского онкологического диспансера в сентябре 2020 г. с жалобами на затруднение мочеиспускания в течение 3 мес, повышенный уровень ПСА (до 118 нг/мл).

Результаты предварительных исследований: предстательная железа крупных размеров, неоднородная, правая доля каменистой плотности. Результаты трансректального ультразвукового исследования: дифференцировка на центральные и периферические отделы отсутствует, справа гипэхогенное узловое образование размерами 12 × 11 мм, нельзя исключить инвазию семенных пузырьков. По данным биопсии и гистологического исследования 07.09.2020 обнаружена недифференцированная ацинарная аденокарцинома предстательной железы. Сумма баллов по шкале Глисона 10 (5 + 5). Иммуногистохимическое исследование не проводилось. По другим органам и системам при дообследовании (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, пояснично-крестцового отдела позвоночника, костей таза, остеосцинтиграфия с технецием) патологических изменений не выявлено. С учетом результатов обследования в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения установлен диагноз: ацинарная аденокарцинома предстательной железы с Т3N0M0 III стадии.

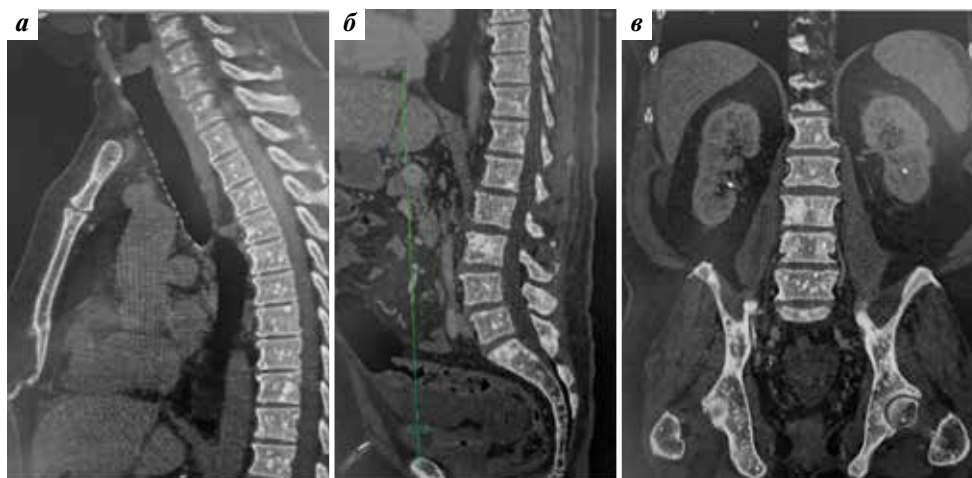


Рис. 1. Компьютерные томограммы: множественные бластические метастатические очаги в позвоночнике (а, б) и костях скелета (в)
Fig. 1. Computed tomography: multiple blastic metastatic foci in the spine (a, б) and the skeletal bones (в)

С сентября 2020 г. начата терапия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона в монорежиме. От предложенных радиотерапии и оперативного лечения пациент категорически отказался. На фоне терапии отмечалось снижение уровня ПСА с 145,1 нг/мл (04.09.2020) до 17,24 нг/мл (30.11.2020).

В марте 2021 г. у больного появились жалобы на боли в поясничной области. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости выявлены множественные остеобластические метастазы в костях скелета (рис. 1). По данным остеосцинтиграфии метастазы не выявлены.

Выявленные с помощью компьютерной томографии изменения сложно однозначно расценивать как новые, так как высока вероятность, что поражение костей скелета было изначально: ранее пациенту не выполнялась компьютерная томография, а диагноз сТЗНОМО III стадии был установлен по рентгенографии органов грудной клетки, пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза, ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, трансректальному ультразвуковому исследованию и остеосцинтиграфии.

В связи с отсутствием накопления радиофармпрепарата (по данным сцинтиграфии), тотальным бластическим поражением костей скелета (по данным спиральной компьютерной томографии) (см. рис. 1, рис. 2) решением консилиума изменения в костях расценены как явно метастатические, не накапливающие радиофармпрепарат. С учетом полученных данных, кастрационного уровня тестостерона, а также снижения уровня ПСА в динамике (уровень ПСА от 11.01.2021 – 19,38 нг/мл (тестостерон 0,03 нг/мл); от 12.02.2021 – 8,99 нг/мл; от 12.03.2021 – 10,35 нг/мл; от 29.03.2021 – 8,08 нг/мл (тестостерон <0,025 нг/мл)) заболевание расценено как метастатический гормоночувствительный РПЖ.

С апреля 2021 г. начата гормонотерапия 2-й линии апалутамидом + деносуабом. Уровень ПСА от 20.05.2021 – 0,517 нг/мл.

С декабря 2021 г. отмечены появление болей в промежности (100 % по визуально-аналоговой шкале), ухудшение мочеиспускания, гематурия III степени. Уровень ПСА от 10.12.2021 составил 0,568 нг/мл. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлено увеличение размеров предстательной железы на 300 % за 4 мес (см. рис. 1, 2); по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости новых патологических очагов не выявлено. С учетом расхождения лабораторных, инструментальных и объективных данных (низкий уровень ПСА, прогрессирование заболевания по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза) и явного

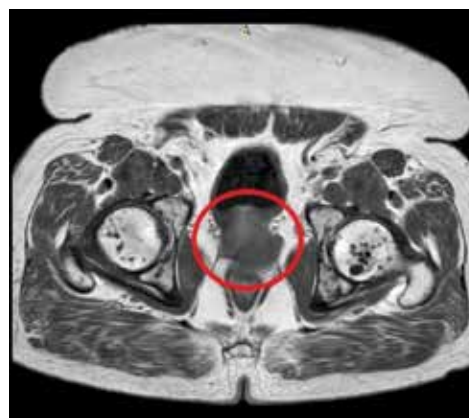


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма: опухолевый узел предстательной железы с вовлечением семенных пузырьков
Fig. 2. Magnetic resonance imaging: prostate tumor involving the seminal vesicles

клинического ухудшения заподозрена трансформация злокачественной опухоли предстательной железы в нейроэндокринный гистологический вариант.

Выполнена повторная биопсия предстательной железы. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований с использованием антител CD56, синаптофизина, хромогранина А показали положительное окрашивание на опухолевых клетках; маркеры ПСА и рацемазы отрицательные, индекс Ki-67 95–100 %. Заключение: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома предстательной железы, G3.

С учетом уникальности случая для диспансера проведено иммуногистохимическое исследование первичного материала, подтверждена ацинарная низкодифференцированная аденокарцинома предстательной железы. С помощью сервиса HistoScan получена консультация по гистологическим стеклам от патоморфолога Ю.И. Андреевой, д.м.н., профессора кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Подтвержден «классический» крупноклеточный нейроэндокринный рак, трансформировавшийся у пациента из аденокарциномы предстательной железы на фоне андрогендепривационной терапии.

С апреля по август 2022 г. проведено 6 курсов паллиативной химиотерапии 3-й линии (этопозид + цисплатин). По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза, на фоне химиотерапии по схеме EP отмечены частичный регресс первичной опухоли (рис. 3), а также клиническое улучшение. Заключение консилиума с учетом результатов иммуногистохимического исследования, ответа на химиотерапию и роста уровня ПСА после отмены апалутамида (уровень ПСА от 24.08.2022 – 44,72 нг/мл): диморфный морфологический вариант РПЖ.

После окончания паллиативной химиотерапии начата терапия абиратероном + ланреотидом. С учетом

отмеченного ранее уменьшения болевого синдрома в ответ на введение деносумаба, а также усиления болей после отмены препарата терапия деносумабом возобновлена.

В динамике выявлено незначительное снижение уровня ПСА: от 11.10.2022 – 90,35 нг/мл; от 08.11.2022 – 82,7 нг/мл; от 06.12.2022 – 75,65 нг/мл. Клинически выявлены усиление болей и ухудшение соматического статуса. При контрольном обследовании выявлены признаки прогрессирования в виде перитонеального канцероматоза. Результаты магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 04.12.2022 показали картину РПЖ в процессе лечения, размеры предстательной железы до 3,4 × 2,9 × 4,2 см (ранее до 3,5 × 2,8 × 6 см); метастазы в костях таза; малый выпот в полости малого таза. Магнитно-резонансная картина стабильная.

По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 12.12.2022 картина стабильная. Результаты спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости показали злокачественное новообразование предстательной железы в процессе лечения; картину множественных остеобластических метастазов в костях скелета; пиелэктазию слева; состояние после установки эпицистостомы, нефростом с обеих сторон; инфильтрацию большого сальника, слабо-выраженный асцит (появились в динамике). Полученная картина не противоречит проявлениям перитонеального канцероматоза.

Смерть наступила 22.12.2022.

Обсуждение

С учетом неблагоприятного прогноза нейроэндокринного рака своевременно поставленный верный диагноз способен повлиять как на продолжительность, так и на качество жизни пациента. Поэтому необходима разработка отечественных стандартов лекарственной терапии нейроэндокринного РПЖ, в том числе терапии смешанных гистологических вариантов, на основании результатов имеющихся клинических исследований. При гистологическом подтверждении нейроэндокринной дифференцировки РПЖ и сохранении повышенного уровня ПСА встает вопрос о необходимости лекарственного воздействия и на нейроэндокринные клетки опухоли.

А.М. Араги́о и соавт. отметили, что пациенты с подтвержденной гистологией мелкоклеточного/нейроэндокринного РПЖ имеют хороший ответ на химиотерапию на основе платины, но в случае прогрессирования заболевания при повторной биопсии морфологически часто выявляют только аденокарциному предстательной железы. Это говорит о необходимости воздействия на оба гистологических компонента, которые нередко сосуществуют при этом заболевании. В одногрупповом исследовании II фазы А.М. Араги́о и соавт. изучали эффективность последовательного

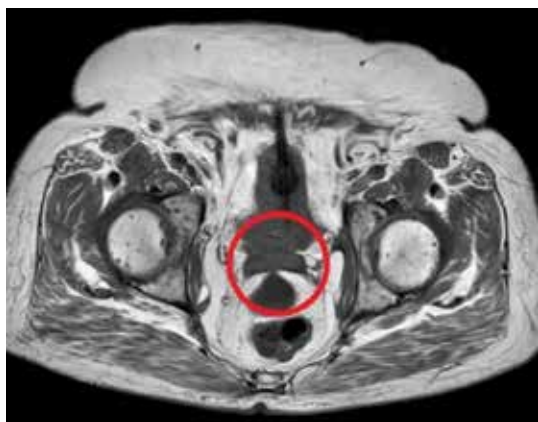


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма: частичный регресс опухолевого узла предстательной железы с вовлечением семенных пузырьков
Fig. 3. Magnetic resonance imaging: partial regression of prostate tumor involving the seminal vesicles

назначения комбинаций доцетаксел + карбоплатин в 1-й линии и этопозид + цисплатин во 2-й линии при прогрессировании у пациентов с агрессивным РПЖ [20]. У 74 (65,4 %) из 113 и 24 (33,8 %) из 71 пациента прогрессирования не было после 4 циклов CD и EP соответственно, медиана ОВ составила 16 мес (95 % ДИ 13,6–19,0).

При клинической ситуации, описанной выше, возможно, более обоснованно назначение с платиной не этопозид, а таксанов. Также необходимы клинические исследования эффективности комбинированной терапии антиандрогенами 2-го поколения в сочетании с химиотерапией при нейроэндокринном РПЖ.

Очевидна необходимость корректировок и дополнений российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению РПЖ. Учитывая, что 10–20 % случаев метастатического кастрационно-резистентного РПЖ могут иметь нейроэндокринную трансформацию, необходимо расширение показаний для повторной биопсии предстательной железы и/или метастатических очагов всем пациентам (при технической возможности), если планируется дальнейшее специальное лечение. Повторную биопсию необходимо выполнять не только при наличии низкого уровня ПСА при большом объеме метастатических очагов, но и при расхождении клинической картины и лабораторных показателей: врача должен насторожить низкий уровень ПСА при одновременном ухудшении соматического статуса пациента, появлении дизурических симптомов или усилении болевого синдрома.

Повышенная концентрация сывороточных маркеров может помочь в постановке диагноза. В исследовании А.М. Арагисю и соавт. (2013 г.) отмечено, что большую прогностическую ценность имели уровни лактатдегидрогеназы и ракового эмбрионального антигена по сравнению с уровнями циркулирующего хромогранина А, а также иммуногистохимическая позитивность хромогранина А либо синаптофизина [20]. Интересно, что аномальные уровни ракового эмбрионального антигена свидетельствуют о плохой выживаемости ($p < 0,0001$), но не о более быстром прогрессировании ($p = 0,150$), а повышенный уровень лактатдегидрогеназы является надежным предиктором снижения ОВ и быстрого прогрессирования. Нейроэндокринные маркеры не предсказывали исход или ответ на терапию: из 6 исследуемых маркеров (хромогранин А, кальцитонин, соматостатин, адренкортикотропный гормон, антидиуретический гормон, гастрин-релизинг пептид) только уровень кальцитонина, по-видимому, был значимо связан с ВБП и ОВ.

Заключение

Перечисленные методы позволят своевременно диагностировать трансформацию дифференцировки опухоли и дать возможность пациенту получить более эффективную лекарственную терапию. Немаловажен обмен опытом между врачами, встретившимися с первичным или вторичным нейроэндокринным РПЖ и другими редкими клиническими ситуациями, а также авторами клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abbas F., Civantos F., Benedetto P., Soloway M.S. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46(5):617–30. DOI: 10.1016/S0090-4295(99)80290-8
2. Cohen R.J., Gleason G., Taylor L.F. et al. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1): 365–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35484-8
3. Аббасова Д.В., Поликарпова С.Б., Козлов Н.А. и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (обзор литературы). *Современная онкология* 2019;21(3):52–5. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190673
Abbasova D.V., Polikarpova S.B., Kozlov N.A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the prostate (review of the literature). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2019;21(3):52–5. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190673
4. Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В. и др. Новая классификация ВОЗ опухолей предстательной железы. *Архив патологии* 2016;78(4):32–42. DOI: 10.17116/patol201678432-42
Frank G.A., Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V. et al. A new WHO classification of prostate tumors. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology* 2016;78(4):32–42. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201678432-42
5. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(5):1011–7.
6. Gilani S., Guo C.C., Li-Ning E.M. et al. Transformation of prostatic adenocarcinoma to well-differentiated neuroendocrine tumor after hormonal treatment. *Hum Pathol* 2017;64:186–90. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.006
7. Terry S., Beltran H. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *Front Oncol* 2014;4:60. DOI: 10.3389/fonc.2014.00060
8. Priemer D.S., Montironi R., Wang L. et al. Neuroendocrine tumors of the prostate: emerging insights from molecular data and updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Endocr Pathol* 2016;27(2):123–35. DOI: 10.1007/s12022-016-9421-z
9. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2023;13(3s2):640–60. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennie opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: RUSSCO Practical Guidelines* 2023;13(3s2):640–60. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
10. Aggarwal R., Huang J., Alumkal J.J. et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2492–503. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6880

11. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate cancer. Version 4.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
12. Lorient Y., Massard C., Gross-Goupil M. et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol* 2009;20(4):703–8. DOI: 10.1093/annonc/mdn694
13. Fléchon A., Pouessel D., Ferlay C. et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol* 2011;22(11):2476–81. DOI: 10.1093/annonc/mdr004
14. Caubet M., Dobi E., Pozet A. et al. Carboplatin-etoposide combination chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective study. *Mol Clin Oncol* 2015;3(6):1208–12. DOI: 10.3892/mco.2015.628
15. Corn P.G., Heath E.I., Zurita A. et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1432–43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30408-5
16. Briasoulis E., Aravantinos G., Kouvatsos G. et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer* 2013;13:263. DOI: 10.1186/1471-2407-13-263
17. De Bono J.S., Molife L.R., Sonpavde G. et al. Phase II study of eribulin mesylate (E7389) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer stratified by prior taxane therapy. *Ann Oncol* 2012;23(5):1241–9. DOI: 10.1093/annonc/mdr380
18. Michaelson M.D., Bellmunt J., Hudes G.R. et al. Multicenter phase II study of trabectedin in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2012;23(5):1234–40. DOI: 10.1093/annonc/mdr399
19. Yashi M., Nishihara D., Mizuno T. et al. Metronomic oral cyclophosphamide chemotherapy possibly contributes to stabilization of disease in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a prospective analysis of consecutive cases. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(5):e197–203. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.02.007
20. Aparicio A.M., Harzstark A.L., Corn P.G. et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3621–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791

Благодарность. Авторы выражают благодарность К.М. Ньюшко и Ю.Ю. Андреевой за научную консультацию и помощь в подготовке статьи, а также главному врачу ГБУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер» С.С. Старцеву за поддержку.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to K.M. Nyushko and Yu.Yu. Andreeva for scientific advice and assistance in preparation of the article, as well to doctor of the Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary S.S. Startsev for support.

Вклад авторов

И.С. Усольцева, Э.Л. Парсаданова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи; Ю.К. Ким: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.S. Usoltseva, E.L. Parsadanova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing; Yu.K. Kim: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Усольцева / I.S. Usoltseva: <https://orcid.org/0009-0003-8857-3275>

Э.Л. Парсаданова / E.L. Parsadanova: <https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

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: 20.09.2023. Принята к публикации: 12.07.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 20.09.2023. Accepted for publication: 12.07.2024. Published online: 00.00.0000.

Urachal adenocarcinoma: a rare bladder tumor management

M. Pannirselvam¹, M.A.M. Daud^{2,3}, M.F. Othman^{2,3}, A.F.N.M. Ghazi^{2,3}, S.S. Tan¹, G.C. Teh⁴

¹Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

²Hospital Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

³Urology Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

⁴Department of Urology, Sarawak General Hospital; Kuching, Sarawak, Malaysia

Contacts: Muhammad Faeid Othman faeid@usm.my

Urachal adenocarcinoma is a rare and aggressive form of non-urothelial carcinoma. It commonly encountered the bladder at the dome or along its midline. Adenocarcinoma histology with frequent mucinous or signet ring cell features distinguishes it from traditional urothelial tumours. It usually manifests in adults aged 47 to 56, with an even distribution between genders. It constitutes about 0.5 to 2 % of all bladder malignancies. Surgery remains the primary treatment modality in prolonging patients' overall survival time. We wish to discuss a case of a patient diagnosed with urachal adenocarcinoma.

Keywords: urachal adenocarcinoma, bladder tumor, non-urothelial carcinoma, bladder malignancy

For citation: Pannirselvam M., Daud M.A.M., Othman M.F. et al. Urachal adenocarcinoma: a rare bladder tumor management. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):129–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-129-133>

Аденокарцинома урахуса: тактика ведения редкой опухоли

M. Pannirselvam¹, M.A.M. Daud^{2,3}, M.F. Othman^{2,3}, A.F.N.M. Ghazi^{2,3}, S.S. Tan¹, G.C. Teh⁴

¹Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

²Hospital Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

³Urology Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

⁴Department of Urology, Sarawak General Hospital; Kuching, Sarawak, Malaysia

Контакты: Muhammad Faeid Othman faeid@usm.my

Аденокарцинома урахуса – редкая и агрессивная форма неуротелиального рака, обычно развивающаяся на вершечке мочевого пузыря и вдоль его средней линии. В отличие от уротелиальных опухолей, данное заболевание имеет гистологическое строение аденокарциномы с муцинозными или перстневидно-клеточными характеристиками. Аденокарцинома урахуса обычно развивается у взрослых в возрасте от 47 до 56 лет с одинаковой встречаемостью среди мужчин и женщин. Аденокарцинома урахуса составляет примерно 0,5–2 % всех злокачественных новообразований мочевого пузыря. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения для увеличения общей выживаемости пациентов. В статье обсуждается клинический случай аденокарциномы урахуса.

Ключевые слова: аденокарцинома урахуса, опухоль мочевого пузыря, неуротелиальная карцинома, злокачественное новообразование мочевого пузыря

Для цитирования: Pannirselvam M., Daud M.A.M., Othman M.F. и др. Аденокарцинома урахуса: тактика ведения редкой опухоли. *Онкоурология* 2024;20(2):129–33. (На англ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-129-133>

Case Report

A 55-year-old gentleman presented to our surgical outpatient clinic with dysuria, nocturia and passage of mucous per urethra for two months. He denied having other association

symptoms such as hematuria, abdominal pain, and no significant constitutional symptoms. His medical history includes diabetes mellitus, hypertension, gouty arthritis, and stage III chronic kidney disease with ECOG status 2. Clinical and digital rectal

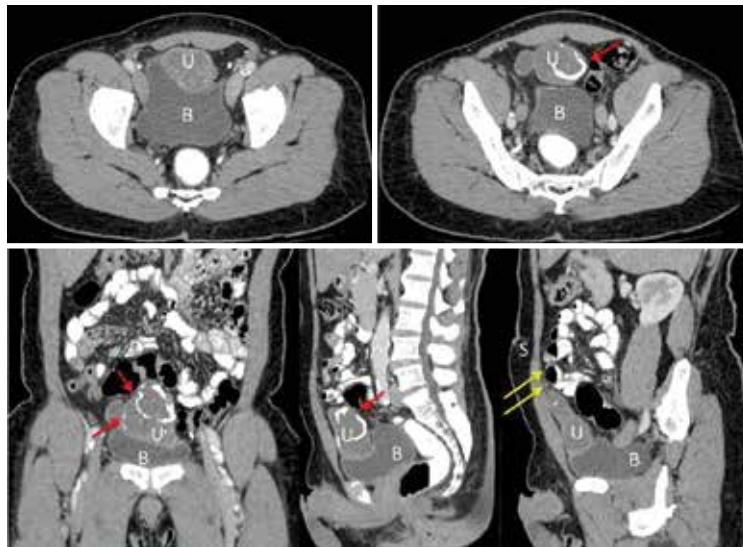


Fig. 1. Axial, sagittal and coronal CT images show a heterogeneously enhancing mass (labelled as U) arising from the dome of the urinary bladder (marked as B) over the midline. This mass grows exophytic with no significant intravesical component. A thin band (yellow arrow) connects the superior aspect of this mass to the umbilicus (labelled as S). This mass has few curvilinear and stippled calcifications that suggest psammomatous calcification (red arrow)

Рис. 1. На аксиальном, сагиттальном и фронтальном изображениях компьютерной томограммы визуализируется неоднородно накапливающее контрастный препарат образование (отмечено U), исходящее из верхушки мочевого пузыря (отмечено B) и вдоль средней линии. Данное образование имеет экзофитный рост без выраженного интравезикулярного компонента. Тонкая полоска (отмечено желтой стрелкой) соединяет верхнюю часть образования с пупком (отмечено S). Образование содержит несколько криволинейных и полосатых кальцификаций, указывающих на псаммоматозную кальцификацию (красная стрелка)

examinations were unremarkable. His carcinoembryonic antigen (CEA) was found to be raised. Initial ultrasound of the kidney, ureter, and bladder revealed irregular heterogeneously hypoechoic mass anterosuperior to the urinary bladder with areas of rim and specks of calcifications within (measures approximately $5.0 \times 5.1 \times 8.9$ cm), is seen indenting onto the dome of the bladder. There is no communication with the umbilical region and no definite increase in internal vascularity. Staging contrast-enhanced computed tomography (CECT) of the abdomen/pelvis revealed a well-defined enhancing mass at the midline bladder dome measuring $4.3 \times 5.9 \times 7.1$ cm, with coarse calcification within, likely representing psammomatous bodies (Fig. 1). Prompt referral to urology was made, and the patient was scheduled for curative surgery.

Rigid cystoscopy showed tumours fungating at the bladder dome with bilateral ureteric orifices seen. Partial cystectomy and tumour excision with pelvic lymph node dissection were done. The patient made an unremarkable recovery and was discharged on postoperative day 3. The formal histopathological result showed malignant cells display enlarged, pleomorphic vesicular nuclei with nuclear pseudo stratification and prominent nucleoli with a modest amount of pale eosinophilic cytoplasm (Fig. 2). The malignant glands showed diffuse and strong positivity for CK7 and CK20. Dissected bilateral pelvic lymph nodes revealed no evidence of tumour infiltration. Surgical margins were free from tumour involvement. A prompt oncology referral was made, and he was scheduled for six cycles of the FOLFOX regimen. Surveillance cystoscopy at three months post-operation showed no local

recurrence. However, repeated computed tomography during the midway of chemotherapy showed distant metastasis with features suggestive of pseudomyxoma-peritonei. During treatment, the patient and his family opted for palliative care, not further chemotherapy. He succumbed to death about 12 months post-surgery due to disease progression.

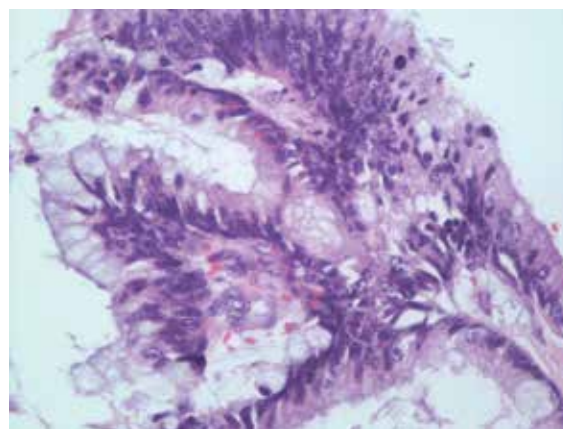


Fig. 2. Malignant cells with enlarged pseudostratified pleomorphic, vesicular nuclei, with prominent nucleoli and a moderate amount of pale eosinophilic nucleoli (hematoxylin and eosin, $\times 40$)

Рис. 2. Клетки злокачественной опухоли с увеличенным псевдомногослойным плеоморфным везикулярным ядром, с выраженными ядрышками и умеренным числом бледных эозинофильных ядрышек (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$)

Discussion

The urachal ligament is a vestigial tubular structure connecting the allantoid and the dome of the urinary bladder during early embryonic development [1]. It is in the space of Retzius, anteriorly bounded by transversalis fascia and posteriorly by peritoneum [2]. It is usually obliterated after the third trimester of gestation and converted into medial umbilical ligament. Literature shows that urachal remnant may persist as a tubular or cystic structure communicating with the bladder along its midline in up to one-third of adults [3].

Urachal adenocarcinoma is a relatively rare malignancy of the bladder. It constitutes about 0.5–2.0 % of all bladder tumours and 20–40 % of primary bladder adenocarcinomas [4–6]. The mean survival for a patient with urachal adenocarcinoma is found to be around 12 and 24 months [7–9]. The prognosis is poor, with a 5-year survival rate of only about 43 %, mainly contributed to delayed presentation, the tendency for early local invasion and distant metastasis [7–9].

The anatomical position of the urachal ligament, which is extravescical and extraperitoneal, patients are usually asymptomatic in the early stages. Unfortunately, the patient typically presents later with irritative voiding, mucous-like discharge and hematuria, manifest only after the bladder's invasion [10]. Sometimes, patients also can present with umbilical pain and discharges [7].

Given the nature of the disease and delayed presentation, a high index of clinical suspicion and imaging correlation is needed to diagnose urachal adenocarcinoma. Strict diagnostic criteria were imposed by many. However, those criteria were too restrictive and implementing them would exclude most known cases of urachal cancers. Hence, investigators from MD Anderson Cancer Centre (MDACC) proposed two main criteria and four supportive criteria to facilitate the diagnosis [7]. The two main criteria are the midline location of the tumour and a sharp boundary between the tumour and normal surface epithelium. The four supportive criteria include enteric histology, the absence of urothelial dysplasia, the absence of cystitis cystica and the absence of a primary adenocarcinoma of another origin.

Typical diagnostic workup includes ultrasound, CECT, and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen and pelvis. Ultrasound is often the usual initial imaging modality. The tumour is usually depicted as a heterogeneous soft tissue mass with calcification, as demonstrated in our case. At times, internal vascularity may be observed with doppler imaging. On the other hand, CECT and MRI are commonly used for staging and evaluation of distant metastasis. On a CT scan, 84 % of the tumours appear to be mixed solid and cystic; in the remaining cases, they seem solid [11]. The cystic component seen in this tumour is mucin. Bladder wall invasion is seen in about 92 % of adenocarcinomas, distinguishing it from urothelial tumours. The tumour's location is well appreciated in the sagittal view, particularly in MRI images.

Adding on, the T2 sequence aids in localizing the high-intensity area, usually produced by mucinous components and highly suggestive of adenocarcinoma. Cystoscopy is a crucial tool to visualize the invasion of the tumour into the bladder wall directly, and a biopsy of the mass confirms the diagnosis of urachal adenocarcinoma [9]. A dilemma happens when other mimicking pathologies, such as colorectal or gynaecology pathology, invade the bladder. Even though relatively rare, it is being reported in literature. Immunohistochemistry may aid in differentiating between primary and secondary adenocarcinomas. Like our case, primary adenocarcinoma will exhibit positive for both CK7 and CK20, whereas colonic adenocarcinomas express only CK20 [12].

We are surprised to know that CEAs were found to be elevated in 55.7 % of patients diagnosed with urachal adenocarcinoma [7]. Unfortunately, elevated CEA at the time of diagnosis is associated with worse overall and progression-free survival; however, data is limited [7]. The decreasing trend of CEA is also observed in patients, postoperatively and post-chemotherapy. Biomarkers such as CA 19.9 are also elevated in patients with urachal adenocarcinoma [7]. Hence, retrospectively, serum markers such as CEA and CA 19.9 can be said to be helpful in monitoring and following up on urachal adenocarcinoma patients.

Urachal adenocarcinoma was staged with two different staging systems: the system described by C.A. Sheldon et al. [4] (Table 1) and a modification of the staging system initially proposed by D.R. Henly et al. [13]. In the modified D.R. Henly staging system, hereafter referred to as the Mayo staging

Table 1. Staging system of urachal cancer adopted from C.A. Sheldon et al. 1984

Table 1. Система стадирования карциномы урахуса, предложенная С.А. Sheldon et al. 1984

Stage Стадия	Description Описание
I	Confined to urachal mucosa Опухоль ограничена слизистой оболочкой
II	Invasion confined to urachal itself Опухоль с инвазией, ограниченной урахусом
III	Local invasion of urinary bladder Local extension to the abdominal wall Local extension to the peritoneum Local extension to viscera other than urinary bladder Местное распространение на мочевой пузырь Местное распространение на брюшную стенку Местное распространение на брюшину Местное распространение карциномы урахуса на внутренние органы, кроме мочевого пузыря
IV	Metastasis to lymph nodes Metastasis to distant sites Метаастазы в регионарных лимфатических узлах Отдаленные метастазы

system, four stages were defined: Stage I, tumours confined to the urachus and bladder; Stage II, tumours extending beyond the muscular layer of the urachus and the bladder; Stage III, tumours infiltrating the regional lymph nodes; and Stage IV, tumours infiltrating nonregional lymph nodes or other distant sites.

The major predicting factor of the disease prognosis is surgical margin status [14]. In the absence of metastatic disease, the gold standard surgical approach for the management of the localized urachal adenocarcinoma is with either complete or partial cystectomy with an en bloc excision of the urachal ligament and umbilicus combined with bilateral pelvic lymph node dissection [15]. Resection of the umbilical ligament and umbilicus is highly recommended as it affects the surgical margin, and it has been reported tumour recurrence occurs at the umbilicus in 7 % of cases [16]. Spillage of the tumour containing fluid during transection of the urachus into the peritoneum can increase the risk

of relapse [4]. The open surgical approach is commonly practised; however, a few patients undergo laparoscopic or robotic surgeries.

Unfortunately, unlike other malignancies, no standard adjuvant or metastatic chemotherapy regimens are available to treat urachal adenocarcinoma. The choice of regimen is primarily based on case reports and single-institution experience. Given the enteric-type histology of urachal adenocarcinomas, chemotherapy regimens used to treat gastrointestinal malignancies may be more effective. In our case, the patient was subjected to Oxaliplatin and 5-fluorouracil. He responded poorly to chemotherapy and showed disease progression based on radiological imaging. To our knowledge, this is the first case of urachal adenocarcinoma operated and managed at our centre. We recognized urachal adenocarcinoma as a rare neoplasm of bladder malignancies associated with a dismal prognosis. Prompt diagnosis and surgical intervention can improve overall outcome and survival.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Begg R.C. The urachus: its anatomy, histology and development. *J Anat* 1930;64(Pt 2):170–83.
2. Scabini S., Rimini E., Romairone E. et al. Urachal tumour: case report of a poorly understood carcinoma. *World J Surg Oncol [Internet]* 2009 [cited 2023];7(1):1–3. Available at: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-7-82>
3. Schubert G.E., Pavkovic M.B., Bethke-Bedurftig B.A. Tubular urachal remnants in adult bladders. *J Urol* 1982;127(1):40–2. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53595-8
4. Sheldon C.A., Clayman R.V., Gonzalez R. et al. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984;131(1):1–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50167-6
5. Pinthus J.H., Haddad R., Trachtenberg J. et al. Population based survival data on urachal tumors. *J Urol* 2006;175(6):2042–7. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00263-1
6. Ghazizadeh M., Yamamoto S., Kurokawa K. Clinical features of urachal carcinoma in Japan: review of 157 patients. *Urol Res* 1983;11(5):235–8. DOI: 10.1007/BF00272286
7. Siefker-Radtke A.O., Gee J., Shen Y. et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003;169(4):1295–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000054646.49381.01
8. Molina J.R., Quevedo J.F., Furth A.F. et al. Predictors of survival from urachal cancer. *Cancer* 2007;110(11):2434–40. DOI: 10.1002/cncr.23070
9. Ashley R.A., Inman B.A., Sebo T.J. et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer* 2006;107(4):712–20. DOI: 10.1002/cncr.22060
10. Siefker-Radtke A. Urachal carcinoma: surgical and chemotherapeutic options. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;6(12):1715–21. DOI: 10.1586/14737140.6.12.1715
11. Wong-You-Cheong J.J., Woodward P.J., Manning M.A., Sesterhenn I.A. Neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26(2):553–80. DOI: 10.1148/rg.262055172
12. Gopalan A., Sharp D.S., Fine S.W. et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 2009;33(5):659–68. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31819aa4ae
13. Singh I., Prasad R. Primary urachal mucinous adenocarcinoma of the urinary bladder. *J Clin Diagn Res* 2013;7(5):911–3. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5597.2973
14. Henly D.R., Farrow G.M., Zincke H. Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* 1993;42(6):635–9. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90526-g
15. Herr H.W., Bochner B.H., Sharp D. et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol* 2007;178(1):74–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.022
16. Elser C., Sweet J., Cheran S.K. et al. A case of metastatic urachal adenocarcinoma treated with several different chemotherapeutic regimens. *Can Urol Assoc J* 2012;6(1):E27–31. DOI: 10.5489/cuaj.11109

Acknowledgements. The case report was presented for Electronic Poster (E-Poster) in the 17th Urological Association of Asia Congress 2019.

Благодарность. Данный клинический случай был представлен в форме электронного постера (E-Poster) на 17-м конгрессе Урологической ассоциации Азии 2019 г.

Authors' contributions

M. Pannirselvam: obtaining the data, analysis of the data, article writing and editing, article checking and approval;

M.A.M. Daud: article concept development, article checking and approval;

M.F. Othman: article concept development, article writing and editing, article checking and approval;

A.F.N.M. Ghazi: article concept development, article checking and approval;

S.S. Tan: article writing and editing, article checking and approval;

G.C. Teh: obtaining the data, analysis of the data, article checking and approval.

The authors declare compliance of their authorship with the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. All authors contributed equally to preparation of the publication.

Вклад авторов

M. Pannirselvam: получение данных, анализ данных, написание и редактирование статьи, проверка и утверждение статьи;
M.A.M. Daud: разработка концепции статьи, проверка и утверждение статьи;
M.F. Othman: разработка концепции статьи, написание и редактирование статьи, проверка и утверждение статьи;
A.F.N.M. Ghazi: разработка концепции статьи, проверка и утверждение статьи;
S.S. Tan: написание и редактирование статьи, проверка и утверждение статьи;
G.C. Teh: получение данных, анализ данных, проверка и утверждение статьи.
Авторы заявляют о соответствии их авторства критериям ИСМЖЕ (Международного комитета редакторов медицинских журналов). Все авторы внесли равный вклад в подготовку публикации.

ORCID of authors

M. Pannirselvam: <https://orcid.org/0000-0003-0980-8068>
M.A.M. Daud: <https://orcid.org/0000-0002-9434-6015>
M.F. Othman: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2663>
A.F.N.M. Ghazi: <https://orcid.org/0000-0002-2420-8186>
S.S. Tan: <https://orcid.org/0000-0003-0002-4216>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was performed without external funding.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Саркоматоидная карцинома мочевого пузыря: клиническое наблюдение и обзор литературы

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Д.В. Дробышевский², П.А. Карлов², Э.Э. Топузов²

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

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

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

Саркоматоидные карциномы мочевого пузыря составляют незначительную часть опухолей мочевого пузыря и характеризуются высоким потенциалом злокачественности. Эти опухоли очень агрессивны и встречаются преимущественно у мужчин, имеют как уротелиальный, так и саркоматоидный компонент. Ввиду редкости случаев, описанных в литературе, четкие рекомендации по лечению данных опухолей отсутствуют. Однако представляется, что предпочтительна радикальная цистэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией. В статье описан клинический случай саркоматоидной карциномы мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, саркоматоидная карцинома, цистпростатэктомия, вариант

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Дробышевский Д.В. и др. Саркоматоидная карцинома мочевого пузыря: клиническое наблюдение и обзор литературы. Онкоурология 2024;20(2):134–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-134-139>

Sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinical observation and literature review

D.V. Semyonov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, D.V. Drobyshevsky², P.A. Karlov², E.E. Topuzov²

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

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

Contacts: Dmitry Vladimirovich Semyonov sema.69@mail.ru

Sarcomatoid carcinomas of the bladder constitute a minor part of bladder tumors and are characterized by high potential for malignancy. Very aggressive and occurring predominantly in men, these tumors have both urothelial and sarcomatoid components. Given the rarity of cases described in the literature, there are no clear guidelines on the treatment of these tumors but it seems that radical cystectomy with extended pelvic lymphadenectomy is generally preferred. The article describes a clinical case of sarcomatoid carcinoma of the bladder.

Keywords: bladder carcinoma, sarcomatoid carcinoma, cystoprostatectomy, variant

For citation: Semyonov D.V., Orlova R.V., Drobyshevsky D.V. et al. Sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinical observation and literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):134–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-134-139>

Введение

Уротелиальная карцинома — наиболее распространенный гистологический тип рака мочевого пузыря: около 75 % опухолей классифицируются как чистые уротелиальные карциномы, а остальные 25 % — как уротелиальные и неуротелиальные гистологические варианты [1]. Саркоматоидная карцинома мочевого

пузыря — очень редкий тип злокачественных новообразований (менее 0,5 % опухолей мочевого пузыря), характеризующийся комбинацией эпителиального уротелиального компонента и веретенообразных клеток с преобладанием саркоматозного соединительного подтипа. На сегодняшний день она рассматривается как агрессивный вариант карциномы мочевого

пузыря. В мировой литературе с 1972 г. опубликовано менее 100 сообщений о случаях данного заболевания, большинство из них — единичные наблюдения и небольшие серии [2]. Имеется только 1 исследование, в котором изучен 41 эпизод лечения пациентов в 1 онкологическом учреждении [3]. Лечение саркоматоидной карциномы мочевого пузыря до сих пор не уточнено, поэтому интерес представляет мультидисциплинарный подход в специализированных онкологических центрах.

В работе мы исследовали клинический случай саркоматоидной карциномы мочевого пузыря, по которому проводились комплексная диагностика и лечение в Городском клиническом онкологическом диспансере (г. Санкт-Петербург). Оценены клинические, патоморфологические характеристики заболевания, проведено лечение, а также изучены эволюционные аспекты и прогностические факторы.

Клинический случай

Пациент, 77 лет, хронический курильщик, при поступлении предъявлял жалобы на общую слабость и боль в поясничной области, ассоциированную с наличием нефростомических дренажей. Из анамнеза известно, что в 2023 г. пациенту по поводу анурии и макрогематурии была выполнена билатеральная перкутанная нефростомия в Городской больнице № 26 г. Санкт-Петербурга. Пациент был выписан для дообследования и направлен в Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург). Основным симптом при поступлении в сентябре 2023 г. — выраженная гематурия со сгустками крови, связанная с ирритативным синдромом нижних мочевых путей и ухудшением общего состояния со снижением массы тела. У пациента выявлены анемия, которая потребовала переливания крови, а также двусторонний гидронефроз. После проведения чрескожной нефростомии показатели почечной функции были в норме. Результаты компьютерной томографии органов грудной

клетки и брюшной полости от сентября 2023 г. показали отсутствие метастатического поражения.

По данным магнитно-резонансной томографии от 09.09.2023 определялось экзофитное патологическое образование с бугристыми контурами, размерами 114 × 143 мм, занимающее весь объем мочевого пузыря с распространением в прилежащую паравезикальную клетчатку, а также увеличенные тазовые лимфатические узлы — до 15 мм (рис. 1).

В октябре 2023 г. выполнена трансуретральная биопсия мочевого пузыря: выявлено тотальное поражение грубоворсинчатой опухолью с выраженным некрозом диаметром 15 см. При плановом морфологическом исследовании верифицированы гистологические структуры крупных фрагментов некротического детрита с наличием нежизнеспособных клеток (с учетом клинических данных более вероятны опухолевые клетки), сладжированные эритроциты, фибрин с примесью большого количества полиморфноядерных лимфоцитов. Структур мышечного слоя не обнаружено, рекомендовано повторное исследование. В октябре 2023 г. больному в Городском клиническом онкологическом диспансере была выполнена повторная биопсия опухоли мочевого пузыря, на этот раз через переднюю брюшную стенку. При плановом морфологическом исследовании получены аналогичные результаты, верифицировать гистологический подтип злокачественной опухоли не удалось.

При наличии тотального поражения мочевого пузыря опухолью, двусторонних нефростомических дренажей в связи с двусторонним блоком устьев мочеточников, а также отсутствием морфологической верификации после 2 попыток биопсии опухоли предпочтительный метод лечения — цистпростатэктомия с тазовой лимфаденэктомией.

В ноябре 2023 г. больному была выполнена открытая цистпростатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и двусторонней уретерокутанеостомией (рис. 2–4). Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан из стационара на 11-е сутки.

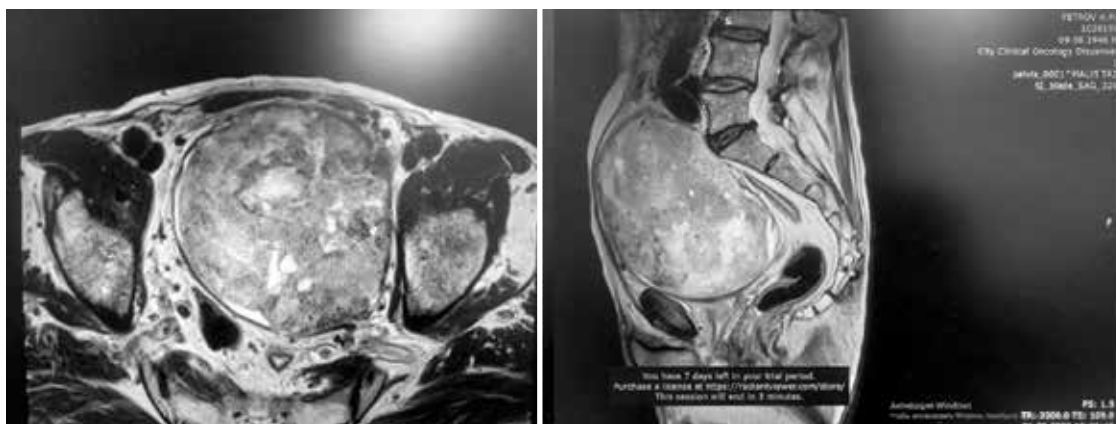


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии, демонстрирующие огромную опухоль мочевого пузыря с инвазией в околопузырную жировую клетчатку, классифицированную как T3N1M0

Fig. 1. Results of magnetic resonance imaging showing a huge bladder tumor with invasion into the perivesical fatty tissue classified as T3N1M0



Рис. 2. Внешний вид передней брюшной стенки с гигантской опухолью на операционном столе
Fig. 2. Appearance of the anterior abdominal wall with giant tumor on the operating table



Рис. 3. Этапы операции
Fig. 3. Stages of the operation

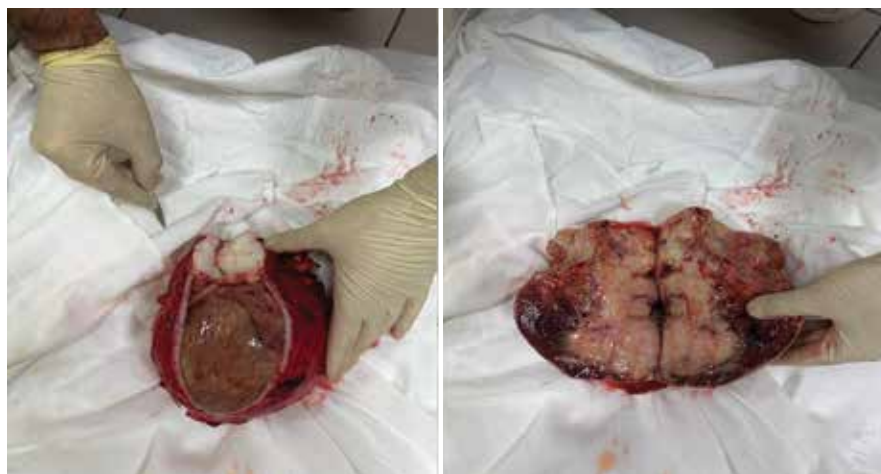


Рис. 4. Макроскопическая картина опухоли мочевого пузыря
Fig. 4. Macroscopic view of the bladder tumor

Обсуждение

Саркоматоидные карциномы мочевого пузыря — очень редкие злокачественные опухоли, характеризующиеся сосуществованием как эпителиального уротелиального компонента, так и веретенообразных клеток с преобладанием саркоматозного соединительного подтипа. В саркоматоидном компоненте часто встречаются участки некроза, что подтверждается данными нашего клинического случая. До настоящего времени в литературе описано менее 100 случаев данной патологии [3], и большинство из них представлены единичными сообщениями и небольшими сериями. Это очень агрессивный тип опухолей [4], часто диагностируемый на поздних стадиях. В основном встречается у мужчин, средний возраст которых 66,4 года [5, 6]. Гистогенез заболевания точно не установлен, однако в литературе описано несколько патогенных факторов, таких как лучевая терапия, курение и некоторые химические канцерогены, например циклофосфамид [7–9]. В нашем случае это мужчина 77 лет, активный хронический курильщик с большим стажем. В клинической симптоматике преобладает гематурия, связанная или не связанная с ирритативными признаками, что также выявлено в нашем случае.

Диагноз основывается на патоморфологическом исследовании после трансуретальной резекции — биопсии мочевого пузыря. При выполнении биопсии опухоли дважды из-за выраженного некроза получить гистологический подтип не представлялось возможным. Гистологически в новообразовании можно обнаружить сочетание карциноматозного и саркоматоидного компонентов в различном соотношении, но последний всегда занимает более 50 % площади опухоли [3]. Эпителиальный компонент может представлять собой переходноклеточную и плоскоклеточную карциному, карциному *in situ*, мелко-клеточную карциному и аденокарциному, а саркоматоидный компонент — лейомиосаркому, хондросаркому, рабдомиосаркому и редко липосаркому [6, 10]. Может присутствовать более 1 типа гетерологичной дифференцировки [3]. У больного выявлена саркоматоидная уротелиальная карцинома — злокачественное новообразование, которое демонстрирует морфологические или иммуногистохимические признаки как эпителиальной, так и мезенхимальной дифференцировки. Карциномы мочевого пузыря с саркоматоидными изменениями, как правило, объемные. Поверхность разреза мясистая. Опухоль проникла на всю толщину стенки мочевого пузыря и занимает все паравезикальное пространство. При микроскопическом исследовании саркоматоидная уротелиальная карцинома имеет гетерологические элементы (рис. 5).

Иммуногистохимически экспрессия кератина наблюдается очагово как в компоненте саркомы, так и в компоненте карциномы. Реактивность на виментин, десмин, мышечно-специфический актин и белок

S-100 наблюдалась в слабодифференцированных участках в дополнение к ожидаемой позитивности каждого гистологического подтипа саркомы [6]. У нашего пациента при иммуноокрашивании среза опухоли с антителами дифференцировки уротелия GATA-3 выделяются опухолевые клетки, что подтверждает диагноз саркоматоидной карциномы, а не недифференцированной саркомы (рис. 6).

В связи с низкой частотой данного заболевания в мире рандомизированные контролируемые исследования не проводились, и поэтому стандартного лечения не существует. Несмотря на то что в литературе описаны различные методы лечения, все же радикальная цистэктомия с последующей адьювантной химиотерапией и лучевой терапией должна быть предпочтительной для всех пациентов, учитывая высокую частоту местного и отдаленного метастазирования [11]. L. Perret и соавт. подчеркивали, что пациенты, прожившие дольше всех (до 12 лет), первоначально подвергались радикальной цистэктомии [6]. J. Wang и соавт. сообщили, что агрессивное мультимодальное лечение у 3 из 14 пациентов позволило добиться полного ответа и увеличения показателей выживаемости [12].

Лечение метастатической болезни основано на проведении системной химиотерапии [13, 14]. Комбинация гемцитабина и цисплатина наиболее эффективна, однако на сегодняшний день нет данных о ее применении при саркоматоидных карциномах мочевого пузыря. Впервые о применении этого протокола химиотерапии при саркоматоидных вариантах сообщили A. Bansal и соавт. в единственном случае саркоматоидной карциномы у пациента с метастазами в легких, что привело к длительной полной ремиссии [11]. Наш пациент отказался от дальнейшей системной химиотерапии. P.E. Spiess и соавт. сообщили, что у 41 % пациентов был ответ на неоадьювантную химиотерапию, при этом онкоспецифическая смертность составила 65 % при среднем сроке наблюдения 21 мес [15]. S.P. Robinson и соавт. изучили мультимодальную терапию у 4 из 12 пациентов, получавших хирургическое лечение саркоматоидного рака мочевого пузыря [16]. Сообщалось о нескольких случаях полной ремиссии после неоадьювантной химиолучевой терапии [17, 18]. Результаты исследований показали, что опухоли с саркоматоидным вариантом могут экспрессировать более высокий процент PD-1/PD-L1, чем опухоли без него. Это позволяет предположить, что опухоли с саркоматоидным вариантом могут быть более подходящими для анти-PD-1/PD-L1-терапии [19]. Такая опухоль может быть независимым предиктором, и необходимы хорошо спланированные исследования, особенно для определения независимых прогностических факторов и показаний для эффективного комплексного лечения пациентов с саркоматоидной карциномой мочевого пузыря.



Рис. 5. Микроскопическая картина опухоли мочевого пузыря: а – обычная уротелиальная карцинома; б, в – саркоматоидный компонент в виде недифференцированного веретенноклеточного новообразования высокой степени злокачественности, клетки с редким эпителиоидным паттерном и выраженной ядерной атипией с участками ангиоматозного типа строения

Fig. 5. Microscopic picture of a bladder tumor: а – common urothelial carcinoma; б, в – sarcomatoid component in the form of undifferentiated spindle cell neoplasm with high degree of malignancy, cells with rare epithelioid pattern and marked nuclear atypia, with areas of angiomatous structure

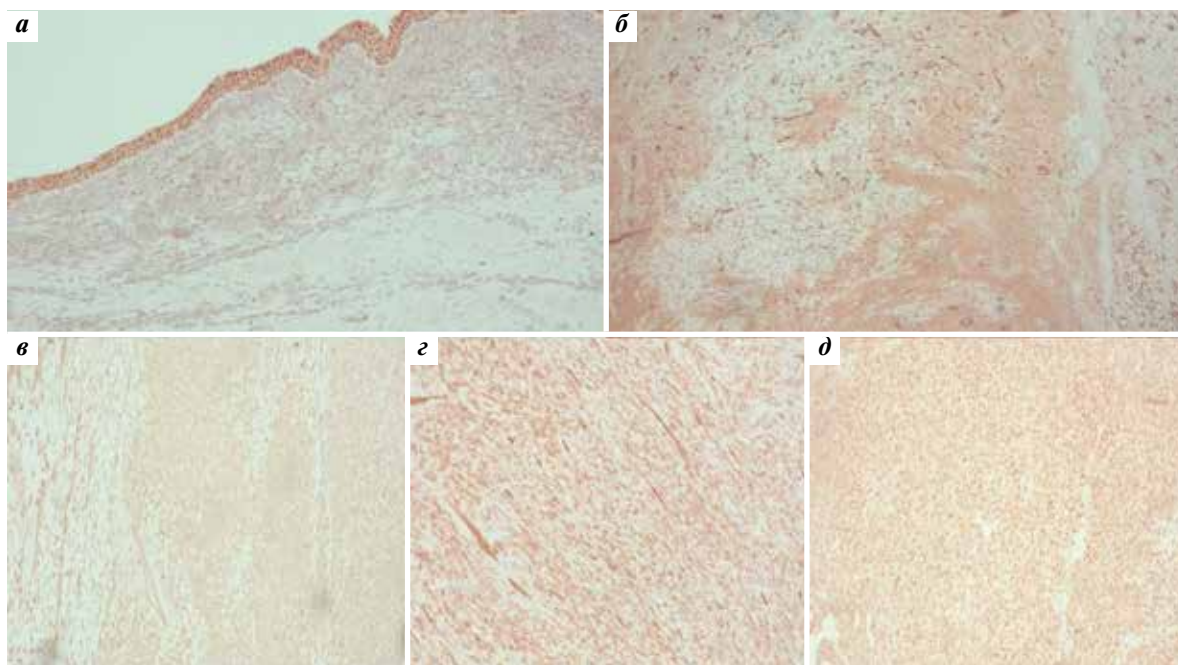


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование опухоли мочевого пузыря, $\times 200$: а – иммуноокрашивание среза опухоли; б, в – положительное окрашивание на виментин и SMA соответственно; г, д – гетерологический паттерн, представленный ангиосаркоматоидным компонентом, интенсивно экспрессирует CD-34 и FLI-1 соответственно

Fig. 6. Immunohistochemical study of bladder tumor, $\times 200$: а – immunostaining of tumor section; б, в – positive staining for vimentin and SMA, respectively; г, д – heterologous pattern consisting of angiosarcomatoid component intensively expresses CD34 and FLI-1, respectively

Заключение

По данным имеющихся серий и обзоров литературы, саркоматоидная карцинома мочевого пузыря – очень агрессивное новообразование, встречающееся в основном у пожилых мужчин, часто диагностируемое на поздних стадиях и быстро приводящее к летальному исходу. В данном клиническом обзоре описан ред-

кий случай развития саркоматоидной карциномы мочевого пузыря, возможно связанный патогенетически с хроническим курением. Наше исследование подтверждает место цистпростатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией в качестве стандартного лечения этой редкой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lobo N., Shariat S.F., Guo C.C. et al. What is the significance of variant histology in urothelial carcinoma? *Eur Urol Focus* 2020;6(4):653–63. DOI: 10.1016/j.euf.2019.09.003
- Argüelles Salido E., Travado Soria P., Pérez Espejo M.P. et al. Carcinosarcoma vesical: análisis de nuestra serie y revisión de la literatura [Carcinosarcoma of the bladder: report of our cases and review of the literature (In Spanish)]. *Actas Urol Esp* 2004;28(4):262–8. DOI: 10.1016/s0210-4806(04)73074-0
- Lopez-Beltran A., Pacelli A., Rothenberg H.J. et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* 1998;159(5):1497–503. DOI: 10.1097/00005392-199805000-00023
- Wick M.R., Swanson P.E. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol* 1993;10(2):118–27. DOI: 10.1053/j.semmp.2015.10.001
- World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. Lyon: IARC Press, 2004.
- Perret L., Chaubert P., Hessler D., Guillou L. Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of eight cases and a review of the literature. *Cancer* 1998;82(8):1535–49.
- Baschinsky D.Y., Chen J.H., Vadmal M.S. et al. Carcinosarcoma of the urinary bladder – an aggressive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(8):1172–8. DOI: 10.5858/2000-124-1172-COTUBA
- Mallik A.U., Rahman M.Z., Sarker M.M.R. Sarcomatoid carcinoma of urinary bladder: a case report. *Pulse* 2011;4(1):28–9. DOI: 10.3329/pulse.v4i1.6961
- Sanchez J.E.H., Figueira Y.R., Gonzalez R.T. et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *J Med Cases* 2014;5(2):116–9. DOI: 10.14740/jmc1657w
- Bloxham C.A., Bennett M.K., Robinson M.C. Bladder carcinosarcomas: three cases with diverse histogenesis. *Histopathology* 1990;16(1):63–7. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1990.tb01062.x
- Bansal A., Kumar N., Sharma S.C. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *J Can Res Ther* 2013;9(4):571–3. DOI: 10.4103/0973-1482.126449
- Wang J., Gillaspie C., Kunadharaju R. et al. Sarcomatoid urothelial carcinoma: a single cancer center experience. *World J Oncol* 2011;2(4):175–80. DOI: 10.4021/wjon370w
- Peyromaure M., Beuzebec P., Chekulaev D. et al. Carcinome sarcomatoïde de vessie à différenciation ostéosarcomateuse [Sarcomatoid carcinoma with heterologous osteoid differentiation (In French)]. *Prog Urol* 2006;16(3):378–80.
- Malla M., Wang J.F., Trepeta R. et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(5):366–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.03.004
- Spies P.E., Tuziak T., Tibbs R.F. et al. Pseudosarcomatous and sarcomatous proliferations of the bladder. *Hum Pathol* 2007;38(5):753–61. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.014
- Robinson S.P., Farooq A., Laniado M., Motiwala H. The demographic features, clinical outcomes, prognosis and treatment options for patients with sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a single centre experience. *Int Braz J Urol* 2018;44(1):45–52. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0347
- Wallach J.B., Wang B., Sanfilippo N. High-grade hyperinvasive sarcomatoid urothelial bladder carcinoma demonstrating complete response to bladder-preserving chemoradiation. *Curr Oncol* 2009;16(3):55–7. DOI: 10.3747/co.v16i3.396
- Hoshi S., Sasaki M., Muto A. et al. Case of carcinosarcoma of urinary bladder obtained a pathologically complete response by neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Urol* 2007;14(1):79–81. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2006.01600.x
- Joseph R.W., Millis S.Z., Carballido E.M. et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. *Cancer Immunol Res* 2015;3(12):1303–7. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-15-0150

Вклад авторов

Д.В. Семенов: анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи;
Р.В. Орлова: анализ полученных данных, редактирование финальной версии рукописи;
Д.В. Дробышевский: редактирование текста статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;
П.А. Карлов, Э.Э. Топузov: редактирование текста статьи.
Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors' contributions

D.V. Semyonov: literature data analysis, article writing and editing;
R.V. Orlova: analysis of the obtained data, editing the final version of the manuscript;
D.V. Drobyshevsky: article editing, morphological and immunohistochemical examination;
P.A. Karlov, E.E. Topuzov: article editing.

All authors made significant contributions to article preparation, read and approved the final version prior to publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semyonov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

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: 23.02.2024. Принята к публикации: 27.06.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 23.02.2024. Accepted for publication: 27.06.2024. Published online: 00.00.0000.

Брахитерапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря

И.Н. Заборский¹, К.Н. Сафиуллин¹, Е.И. Смоленов¹, Е.О. Щукина¹, В.С. Чайков¹, А.В. Троянов¹,
И.О. Дементьев¹, О.Б. Карякин¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн²⁻⁴

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Иван Николаевич Заборский i.zaborskii@mail.ru

Рак мочевого пузыря занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований во всем мире. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря – агрессивное злокачественное новообразование со склонностью к раннему метастазированию. Основной метод лечения данной патологии – радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией и полихимиотерапией. В последние десятилетия активно рассматривается органосохраняющая консервативная терапия. На сегодняшний день существует наиболее изученный подход к органосохраняющему лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря – метод тримодальной терапии, включающий трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью, химиотерапию и дистанционную лучевую терапию. В статье представлен подход, включающий и внутрипухольевую лучевую терапию. В работе мы изучили современное состояние брахитерапии в лечении рака мочевого пузыря и путь становления данного метода лечения.

Ключевые слова: брахитерапия, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, органосохраняющая лучевая терапия

Для цитирования: Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н., Смоленов Е.И. и др. Брахитерапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря. Онкоурология 2024;20(2):140–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-140-147>

Brachytherapy for organ-preserving treatment of bladder cancer

I.N. Zaborskii¹, K.N. Safiullin¹, E.I. Smolenov¹, E.O. Shchukina¹, V.S. Chaykov¹, A.V. Troyanov¹, I.O. Dementiev¹,
O.B. Karyakin¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin²⁻⁴

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

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

³National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Zaborskii i.zaborskii@mail.ru

Bladder cancer is the 9th most common malignant tumor worldwide. Muscle-invasive bladder cancer is an aggressive malignant neoplasm with a tendency for early metastases. The main approach for muscle-invasive bladder cancer treatment is radical cystectomy with lymph node dissection and polychemotherapy. In recent decades, organ-preserving conservative therapy has been actively investigated. Currently, the most studied approach to organ-preserving treatment of muscle-invasive bladder cancer is the trimodality therapy which includes transurethral resection of the bladder wall with the tumor, chemotherapy, and external beam radiotherapy. The article presents an approach

which additionally includes intratumoral radiation therapy. In our study, we have investigated the current state of brachytherapy in bladder cancer treatment and its development.

Keywords: brachytherapy, muscle-invasive bladder cancer, radical cystectomy, organ-preserving radiation therapy

For citation: Zaborskiy I.N., Safiullin K.N., Smolenov E.I. et al. Brachytherapy for organ-preserving treatment of bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):140–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-140-147>

Введение

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2023 г., при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (МИРМП) стандартом лечения является выполнение 2–4 циклов неoadъювантной химиотерапии с последующей радикальной цистэктомией с лимфодиссекцией. Несмотря на эффективность данного метода лечения, он приводит к формированию уростомы или «нового мочевого пузыря», что оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациента.

В последние годы активно рассматривается органосохраняющая тактика – лучевая терапия в лечении МИРМП. Первое сообщение о лечении рака мочевого пузыря (РМП) с помощью источников радия датируется 1915 г. [1]. В работе B.S. Barringer и соавт. подробно описана разработка этого метода лечения в Memorial Hospital в Нью-Йорке. В июне 1919 г. группа Memorial внедрила радий в полость мочевого пузыря через разрез в надлобковой области. До 1921 г. данный вид лечения получили 142 пациента, по классификации авторов, с запущенным РМП [1].

В дальнейшем метод брахитерапии опухолей мочевого пузыря претерпевал значительную модернизацию, разрабатывались новые протоколы лечения, происходил перерасчет доз лучевой нагрузки, исследовались комбинации с другими методиками. Однако, несмотря на высокие результаты лечения в виде увеличения безрецидивной выживаемости (БРВ) и улучшения качества жизни, данный вид терапии не получил широкого распространения.

Активное внедрение современных методов эндоскопии позволило проводить брахитерапию под визуальным контролем с возможностью трехмерного изображения и коррекции дозы по отношению к опухоли и органам риска.

В начале XX в. брахитерапию выполняли с помощью радионуклидов радия – низкоэнергетическая брахитерапия (lowdose rate prostate brachytherapy, LDR). В 1960-е годы был впервые разработан режим высокоэнергетической брахитерапии (high-dose rate brachytherapy, HDR). В 1991 г. C.G. Orton и соавт. описали теоретические исследования по этому вопросу [2].

Первые упоминания о брахитерапии рака мочевого пузыря

Лечение, связанное с введением радиоактивных препаратов непосредственно в опухоль мочевого пузыря, начали изучать с 1915 г. В первой половине XX в. ряд исследователей пытались разработать и внедрить данный вариант лечения у больных местно-распространенным РМП (табл. 1).

В 1942 г. С. Herger и H.R. Sauer опубликовали данные 267 пациентов, получивших лечение с использованием брахитерапии РМП в период с 1930 по 1939 г. В работе продемонстрирована 3-летняя БРВ, которая составила 53 %, 5-летняя – 37,5 % [3]. На основании результатов проведенного исследования авторы отметили, что опухоли, не реагирующие на рентгеновское облучение, могут отвечать на внутритканевое облучение радием, а также ими были установлены показания к брахитерапии РМП: одиночная опухоль размером <5 см, которая предварительно подвергалась рентгено-терапевтическому или электрокоагуляционному лечению.

Следующий этап развития брахитерапии РМП датируется 1951 г., когда В. van der Werf-Messing начала изучать воздействие дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) РМП с брахитерапией радием. Первоначально автор предлагала выполнение ДЛТ по схеме: 3 фракции по 3,5 Гр, на следующем этапе – брахитерапия опухоли мочевого пузыря дозой 70 Гр. По мнению автора, проведение 3 сеансов лучевой терапии на область малого таза предотвращает развитие метастазов (scar-metastases), что позволяет в дальнейшем имплантировать радий [4]. В последующие десятилетия к протоколу лечения при пораженных лимфатических узлах была добавлена послеоперационная лучевая терапия в дозе 30 Гр в течение 3 нед [5] (табл. 2).

В 1986 г. А. Wijnmaalen и В. van der Werf-Messing ввели предоперационную ДЛТ в дозе 40 Гр (20 фракций × 2 Гр ежедневно) [6]. Данный вариант лечения авторы обосновывают тем, что длительное время лечения из-за комбинированной терапии с пред- и послеоперационной ДЛТ приводит к снижению местного контроля. Данный вариант лечения стал стандартом для больных с опухолями T2 и T3, подходящими для брахитерапии, а 5-летняя

Таблица 1. Исследования в первой половине XX в.

Table 1. Studies of the first half of the 20th century

Автор Author	Год включения больных в исследование Year of inclusion of patients in the study	n	Выживаемость Survival
B.S. Barringer, 1921 [1]	С 1915 г. Since 1915	11	4 года (максимальная) 4 years (maximal)
	С 1919 г. Since 1919	29	20 мес (максимальная) 20 months (maximal)
A.C. Morson, 1929 [7]	С 1925 г. Since 1925	38	20 %
C. Herger, H.R. Sauer, 1942 [3]	1930–1939 гг.	267	3-летняя БРВ 53 % 3-year RFS 53 %
M. Lenz, G.F. Cahill, 1946 [8]	1931–1941 гг.	44	5-летняя БРВ 21 % 5-year RFS 21 %
B.S. Barringer, 1947 [9]	До 1942 г. Prior to 1942	255	5-летняя БРВ 37,5 % 5-year RFS 37.5 %

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость.

Note. RFS – recurrence-free survival.

Таблица 2. Результаты сочетания брахитерапии и дистанционной лучевой терапии

Table 2. Results of brachytherapy and external beam radiation therapy combination

Автор Author	n	Источник Source	Дистанци- онная лучевая терапия, фракция × Гр External beam radiation therapy, fraction × Gy	Брахитерапия, Гр Brachytherapy, Gy	Токсичность III степе- ни, % Grade III toxicity, %	Выживаемость, % Survival, %
B. van der Werf-Messing, 1965 [4]	148	²²⁶ Ra	3 × 3,5	70	2	5-летняя ОВ 30 % 5-year OS 30 %
B. van der Werf-Messing и соавт., 1983 [10] B. van der Werf-Messing et al., 1983 [10]	391	²²⁶ Ra	3 × 3,5	65	1,3 (IV степени) 1,3 (grade IV)	5-летняя ОВ: при T2 – 84 %, T3 – 39 % 5-year OS: for T2, 84 %; for T3, 39 %
B. van der Werf-Messing и соавт., 1989 [11] B. van der Werf-Messing et al., 1989 [11]	90	¹³⁷ Cs	20 × 2	25	1,1	5-летняя ОВ 70 % 5-year OS 70 %
J.J. Mazon и соавт., 1988 [12] J.J. Mazon et al., 1988 [12]	85	¹⁹² Ir	2 × 6,5 1 × 8,5 15 × 2	45 60 30	Нет данных Data not available	5-летняя БРВ 65 % 5-year RFS 65 %

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОВ – общая выживаемость; БРВ – безрецидивная выживаемость.

Note. Here and in table 3: OS – overall survival; RFS – recurrence-free survival.

специфическая выживаемость составила 80 % [11]. Целями этого высокодозного внешнего облучения опухолей T2 были уменьшение объема опухоли и влияние на регионарные лимфатические узлы.

В 1988 г. J.J. Mazon и соавт. [12] опубликовали результаты лечения больных, получавших терапию в период с 1971 по 1984 г., которая включала предоперационный курс ДЛТ (2 фракции × 6,5 Гр), диссекцию подвздошных лимфатических узлов, ограниченную частичную цистэктомия и последующую имплантацию полых катетеров по краям мочеоточника, через который проводили введение иридия-192. Полученные данные соответствовали результатам В. van der Werf-Messing. Кроме этого, авторам удалось достичь 5-летнего локального контроля у всех больных с поражением T2.

С представленными результатами LDR начала набирать популярность не только в странах Бенилюкса, но и за ее пределами, что привело к внесению ряда изменений, направленных на улучшение лечения (табл. 3).

В 1992 г. W. de Neve и соавт. представили результаты лечения больных ($n = 273$) за период с 1974 по 1984 г. Сравнивались 3 группы больных, получавших только ДЛТ, ДЛТ с цистэктомией и лучевую терапию с брахитерапией. В группе больных, получавших брахитерапию ($n = 32$), была достигнута 5-летняя БРВ 76 %, по сравнению с 50 и 49 % в других группах [13].

Результаты первого многоцентрового исследования, проведенного R. Rozan и соавт., были опубликованы в 1992 г. Авторы сообщили о 5-летней БРВ, которая составила 82,7 % (при стадии T1 – 92,5%,

Таблица 3. Исследования последних десятилетий, посвященные изучению низкодозной брахитерапии

Table 3. Studies in the recent decades dedicated to investigating low dose rate brachytherapy

Автор Author	n	Источник Source	Частичная цистэктомия Partial cystectomy	Лучевая диагностика Radiologic imaging	Дистанционная лучевая терапия, фракция × Гр External beam radiation therapy, fraction × Gy	Брахитерапия, Гр Brachytherapy, Gy	Токсичность III степени, % Grade III toxicity, %	Выживаемость, % Survival, %
J.J. Battermann, А.Н. Tierie, 1986 [14]	123	²²⁶ Ra	Нет No	Нет No	3 × 3,5 15 × 2 (с 1978 г.) 15 × 2 (since 1978)	60 40 (с 1978 г.) 40 (since 1978)	1	10-летняя ОВ: при T1 – 72 %, при T2 – 34 % 10-year OS for T1, 72 %; for T2, 34 %
W. de Neve и соавт., 1992 [13] W. de Neve et al., 1992 [13]	32	¹³⁷ Cs	4	Нет No	3 × 4 или 2 × 6 3 × 4 or 2 × 6	53 35 (в 4 случаях) 35 (in 4 cases)	10	5-летняя БРВ 76 % 10-летняя БРВ 76 % 5-year RFS 76 % 10-year RFS 76 %
М. Pernot и соавт., 1996 [15] M. Pernot et al., 1996 [15]	85	¹⁹² Ir	Нет данных Data not available	20	3 × 3,5 30–40 (при T3) 30–40 for T3	>50 30 (при T3) 30 (for T3)	5	5-летняя ОВ 71 % 5-year OS 71 %
А. Wijnmaalen и соавт., 1997 [16] A. Wijnmaalen et al., 1997 [16]	66	¹⁹² Ir	16	42	20 × 2	30	5	5-летняя ОВ 48 % 5-year OS 48 %
Р. de Crevoisier и соавт., 2004 [17] R. de Crevoisier et al., 2004 [17]	58	¹⁹² Ir	58	40	1 × 5, или 2 × 5,3, или 2 × 8,5 1 × 5, or 2 × 5,3, or 2 × 8,5	50–70	21	5-летняя ОВ: при T1 – 89 %, T2 – 60 %, T3 – 38 % 5-year OS: for T1, 89 %; for T2, 60 %; for T3, 38 %
Ж.А. Nieuwenhuijzen и соавт., 2005 [18] J.A. Nieuwenhuijzen et al., 2005 [18]	108	¹⁹² Ir	24	11	15 × 2	40	2	5-летняя ОВ 62 % 10-летняя ОВ 50 % 5-year OS 62 % 10-year OS 50 %

T2 – 80,9 %; T3a – 62,2 %) у 205 пациентов, получавших лечение в 8 французских центрах [19].

В 2004 г. R. de Crevoisier и соавт. сообщили о результатах 25-летнего опыта работы Института Гюстава–Русси в Париже, где с 1975 по 2002 г. были пролечены 58 пациентов, 5-летняя БРВ составила 60 % при опухолях T2 [17].

J.A. Nieuwenhuijzen и соавт. провели сравнительный анализ данных пациентов с опухолью стадии T1 или T2, которым была проведена либо брахитерапия ($n = 108$), либо радикальная цистэктомия ($n = 77$). Стоит отметить, что в группу хирургического вмешательства входили пациенты с мультифокальными опухолями. С другой стороны, в группе больных, получивших хирургическое лечение, было больше пациентов с опухолью стадии T1. Скорректированная по возрасту 5- и 10-летняя БРВ составила 75 и 70 % против 66 и 66 % соответственно. Авторы пришли к выводу, что нет доказательств против применения брахитерапии в данной когорте больных. Они также отметили, что у 90 % пациентов, у которых получен ответ на лучевую терапию, в течение длительного времени мочевого пузыря не был удален [18].

Высокомощностная брахитерапия

В первой половине XX в. все методы брахитерапии применяли с использованием LDR такими препаратами, как радий, цезий и иридий. В 1960-х годах был впервые разработан режим HDR. Теоретические исследования по этому вопросу описали C.G. Orton и соавт. в 1991 г. [2]. Данный вариант лучевой терапии обладает рядом преимуществ, таких как короткое время пребывания в стационаре, отсутствие длительной изоляции, что сделало лечение привлекательным и более приемлемым. Постепенно накапливались доказательства этому, в первую очередь для внутрипросветной брахитерапии (интрабронхиальной, пищеводной), а затем распространились на многие органы, за исключением мочевого пузыря. За HDR в 1991 г. последовала концепция мощности импульсной дозы (pulsed dose rate, PDR), разработанная D.J. Brenner и E.J. Hall [20]. Суть метода заключается в доставке дозы высокой мощности длительностью 5 или 10 мин с короткими интервалами (обычно 1 раз в час). В результате эта концепция не получила такого широкого применения и предпочтение отдается HDR.

В 1997 г. G. Soete и соавт. сообщили о возможности проведения HDR опухолей мочевого пузыря. В работе они показали результаты лечения 16 пациентов: в 2 случаях развились местные рецидивы, у всех больных наблюдался незначительный болевой синдром мочевого пузыря во время лечения [21].

F.J. Pos и соавт. описали результаты лечения 40 пациентов, получивших обычную схему лучевой терапии в дозе 30 Гр с последующей брахитерапией 10 фракциями по 3,2 Гр 2 раза в день. При сравнении

с результатами больных, получивших LDR, авторы отметили, что в группе LDR показатель 2-летней БРВ был выше (88 % против 72 %), токсичность была выше в группе HDR – 12,5 % (5 из 40) против 2,4 % (2 из 84) в группе LDR [22]. Данные результаты сыграли значимую роль в снижении интереса к HDR, однако в последние десятилетия работы по изучению HDR и концепция PDR вызывают интерес у ряда исследователей (табл. 4).

В 2007 г. L.E.C.M. Blank и соавт. сравнили результаты терапии больных с МИРМП, получивших в период с 1987 по 2005 г. LDR ($n = 99$), эквивалентной брахитерапии PDR (104 сГр/импульс каждые 2,2 ч до общей кумулятивной дозы опухоли примерно 70 Гр) ($n = 23$). Различий в отношении исходов или токсичности не наблюдалось [23]. В 2012 г. были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного C.C.E. Koning и соавт., включившего 1040 пациентов, получавших лечение в 10 голландских центрах в период с 1983 по 2010 г. [24]. LDR выполнена 819 пациентам, из них при помощи PDR – в 184 случаях, HDR проведена 176 больным. Авторы показали 5-летнюю БРВ 61%, лечение сопровождалось удовлетворительным профилем токсичности.

В 2009 г. группой Arnhem была предложена замена классического открытого надлобкового доступа по Пфанненштилю на эндоскопический. В 2010 г. этот подход был заменен на роботизированный [25]. В 2016 г. E.M. van der Steen-Banasik и соавт. опубликовали первый отчет о результатах лечения этим методом, в котором авторы описали 5-летний опыт использования лапароскопических вмешательств и одновременного изменения режима PDR на режим HDR при брахитерапии опухолей мочевого пузыря. Пациенты ($n = 57$) получали ДЛТ 20 фракций по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр с последующей брахитерапией 25 Гр в 10 фракций (3 фракции в день). Двухлетние ОБ и БРВ составили 59 и 87 % соответственно. Предложенная ими схема лечения оказалась безопасной, а число койко-дней было сокращено вдвое [26].

В 2018 г. S.J.E.A. Bus и соавт. сообщили об оценке положения катетера с использованием системы контроля качества, которая впоследствии была применена группой Arnhem после разработки современной брахитерапии под визуальным контролем (image-guided brachytherapy, IGBT) [27].

Группа Arnhem описала результаты резекции мочевого пузыря с последующей брахитерапией (17,5 Гр) после ДЛТ (49 % pT0, 11 % pT1 и 40 % \geq pT2), показав в 38 случаях отсутствие локальных рецидивов, онкоспецифическую выживаемость 97 %, местно-регионарный контроль 97 % и отсутствие признаков заболевания 94 % при медиане наблюдения 2,5 года (диапазон от 4 мес до 8 лет) [25].

В 2019 г. C.S. Voskuilen и соавт. [28] сравнили результаты лечения 60 больных, которым была выпол-

Таблица 4. Современные исследования, посвященные изучению высокодозной брахитерапии

Table 4. Modern studies dedicated to high dose rate brachytherapy

Автор Author	n	Частичная цистэктомия Partial cystectomy	Лучевая диагностика Radiologic imaging	Дистанционная лучевая терапия, фракция × Гр External beam radiation therapy, fraction × Gy	Брахитерапия, Гр Brachytherapy, Gy	Токсичность III степени, % Grade III toxicity, %	Выживаемость, % Survival, %
I. E. W. van Onna и соавт., 2009 [29] I. E. W. van Onna et al., 2009 [29]	111	9	13	15 × 2	40	2	5-летняя ОВ 70 % 10-летняя ОВ 55 % 15-летняя ОВ 51 % 5-year OS 70 % 10-year OS 55 % 15-year OS 51 %
E. van der Steen- Banasik и соавт., 2009 [30] E. van der Steen- Banasik et al., 2009 [30]	76	Нет данных Data not available	Нет No	3 × 3,5 (n = 15) 20 × 2 (n = 61)	60 (n = 15) 30 (n = 61)	1,3	5-летняя ОВ 71 % 5-year OS 71 %
S. Aluwini и соавт., 2014 [31] S. Aluwini et al., 2014 [31]	192	74	Нет No	20 × 2 (n = 187)	30 или 30 × 1,8/день (102 PDR) 30 or 30 × 1.8/day (102 PDR)	5	5-летняя ОВ 80 % 10-летняя ОВ 73 % 5-year OS 80 % 10-year OS 73 %

Примечание. ОВ — общая выживаемость; PDR — мощность импульсной дозы.
Note. OS — overall survival; PDR — pulsed dose rate.

нена радикальная цистэктомия, с результатами брахитерапии, проведенной 259 пациентам, при опухоли T2. Авторы пришли к выводу, что терапия с сохранением мочевого пузыря с помощью брахитерапии может быть эффективной и применяться у пациентов с одиночной опухолью cT1G3–T2N0M0. БРВ составила 67 % против 65 % соответственно.

Обсуждение

На сегодняшний день радикальная цистэктомия с полихимиотерапией является стандартом лечения при МИРМП, однако в последние годы существенно возрос интерес к сохранению мочевого пузыря, что позволяет обеспечить удовлетворительное качество жизни данных пациентов.

При невозможности выполнения радикальной цистэктомии по причине общесоматического статуса или отказа пациента альтернативой в лечении больных данной когорты является органосохраняющая консервативная терапия. На сегодняшний день наиболее актуальной задачей остается повышение эффективности мультимодальной терапии [32]. Для осуществления этой задачи исследователи продолжают поиск новых возможностей повышения эффективности тримодаль-

ной терапии: высокоселективное введение медикаментозных препаратов в питающие опухоль сосуды под контролем рентгенохирургической установки; брахитерапия [33].

На сегодняшний день существует 3 подхода к органосохраняющему лечению МИРМП: 1) частичная цистэктомия; 2) тримодальная терапия, включающая трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью, химиотерапию и ДЛТ; 3) подход, включающий трансуретральную резекцию, ДЛТ и брахитерапию.

Частичную цистэктомию можно рассматривать в случае солитарной опухоли, которую можно удалить со свободным краем 1–2 см без карциномы *in situ* с адекватной лимфаденэктомией.

В 2014 г. R. H. Мак и соавт. сообщили об объединенном анализе долгосрочных результатов терапии 468 пациентов, включенных в 6 исследований RTOG, получавших тримодальную терапию в период с 1988 по 2007 г. Частота 5-летней БРВ составила 71 % для всех пациентов и 74 % для больных с опухолью T2, которые составляли 60,6 % пролеченных. В отличие от подхода, основанного на брахитерапии, тримодальная терапия не требует специального «подбора» опухоли [34].

Проведение брахитерапии как одного из компонентов лечения стоит рассматривать при солитарной опухоли T2 <5 см при отсутствии карциномы *in situ*. Сегодня активно стоит вопрос о выполнении частичной цистэктомии с лимфодиссекцией, и у двух ведущих школ данного метода лечения на сегодняшний день нет единого мнения: французская школа включает хирургический этап с лимфодиссекцией, в то время как голландские авторы выполняют ее только при наличии показаний. На сегодняшний день представлены результаты 2 многоцентровых ретроспективных исследований. В исследовании С.С.Е. Koning и соавт. ($n = 1040$) показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 61 % [24], что сопоставимо с результатами французского многоцентрового исследования ($n = 205$), о котором сообщили R. Rozan и соавт. [19]. Все остальные исследования одноцентровые.

Несмотря на рекомендации GEC-ESTRO, опубликованные в 2017 г. [35], брахитерапия как возможный

метод лечения включена только в голландские [36] национальные рекомендации по лечению РМП.

Заключение

Брахитерапия МИРМП в сочетании с ДЛТ – эффективный и безопасный метод лечения. Сохранение мочевого пузыря позволяет улучшить послеоперационные функциональные результаты с сохранением эректильной функции и качество жизни пациентов без ущерба онкологическим принципам.

Брахитерапия опухоли мочевого пузыря не получила широкого распространения и нуждается в дальнейшем исследовании и разработке новых методик для улучшения онкологических результатов и внедрения в широкую клиническую практику. Последующие исследования позволят расширить показания к назначению органосохраняющей тактики лечения у пациентов с МИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barringer B.S. Radium treatment of carcinoma of the bladder. *Ann Surg* 1921;74(6):751–67.
2. Orton C.G., Seyedsadr M., Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(6):1425–34. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90316-v
3. Herger C., Sauer H.R. Radium treatment of cancer of bladder. Report of 267 cases. *Am J Roentgenol* 1942;47:909–15.
4. Van der Werf-Messing B. Treatment of carcinoma of the bladder with radium. *Clin Radiol* 1965;16:16–26. DOI: 10.1016/s0009-9260(65)80029-0
5. Van der Werf-Messing B., Star W.M., Menon R.S. T3NXM0 carcinoma of the urinary bladder treated by the combination of radium implant and external irradiation. A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(12):1723–5. DOI: 10.1016/0360-3016(80)90259-x
6. Wijnmaalen A., van der Werf-Messing B.H. Factors influencing the prognosis in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(4):559–65. DOI: 10.1016/0360-3016(86)90063-5
7. Morson A.C. Observations on twenty-three cases of carcinoma of the bladder treated by radium. *Br Med J* 1929;1(3570):1038–9. DOI: 10.1136/bmj.1.3570.1038
8. Lenz M., Cahill G.F. The treatment of cancer of the bladder by radium needles. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1947;58(4):486–92.
9. Barringer B.S. Twenty-five years of radon treatment of cancer of the bladder. *J Am Med Assoc* 1947;135(10):616–8. DOI: 10.1001/jama.1947.02890100010003
10. Van der Werf-Messing B., Menon R.S., Hop W.C.J. Cancer of the urinary bladder category T2, T3, (NXM0) treated by interstitial radium implant: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(4):481–5. DOI: 10.1016/0360-3016(83)90064-0
11. Van der Werf-Messing B.H., Van Putten W.L. Carcinoma of the urinary bladder category T2,3NXM0 treated by 40 Gy external irradiation followed by cesium 137 implant at reduced dose (50 %). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):369–71. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90332-5
12. Mazon J.J., Crook J., Chopin D. et al. Conservative treatment of bladder carcinoma by partial cystectomy and interstitial iridium 192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1323–30. DOI: 10.1016/0360-3016(88)90227-1
13. De Neve W., Lybeert M.L., Goor C. et al. T1 and T2 carcinoma of the urinary bladder: Long term result with external, preoperative, or interstitial radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):299–304. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90745-4
14. Battermann J.J., Tierie A.H. Results of implantation for T1 and T2 bladder tumours. *Radiother Oncol* 1986;5(2):85–90. DOI: 10.1016/s0167-8140(86)80161-x
15. Pernot M., Hubert J., Guillemin F. et al. Combined surgery and brachytherapy in the treatment of some cancers of the bladder (partial cystectomy and interstitial iridium-192). *Radiother Oncol* 1996;38(2):115–20. DOI: 10.1016/0167-8140(96)82354-1
16. Wijnmaalen A., Helle P.A., Koper P.C. et al. Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection, followed by external beam radiation and interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(5):1043–52. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00375-1
17. De Crevoisier R., Ammor A., Court B. et al. Bladder-conserving surgery and interstitial brachytherapy for lymph node negative transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Results of a 28-year single institution experience. *Radiother Oncol* 2004;72(2):147–57. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.06.002
18. Nieuwenhuijzen J.A., Pos F., Moonen L.M.F. et al. Survival after bladder-preservation with brachytherapy *versus* radical cystectomy; a single institution experience. *Eur Urol* 2005;48(2):239–45. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.022
19. Rozan R., Albuisson E., Donnarieix D. et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (A multicentric survey: 205 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(3):469–77. DOI: 10.1016/0360-3016(92)91061-q
20. Brenner D.J., Hall E.J. Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):181–90. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90158-z
21. Soete G., Coen V., Verellen D. et al. A feasibility study of high dose rate brachytherapy in solitary urinary bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):743–7. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00063-1
22. Pos F.J., Horenblas S., Lebesque J. et al. Low-dose-rate brachytherapy is superior to high-dose-rate brachytherapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(3):696–705. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.040

23. Blank L.E.C.M., Koedooder K., van Os R. et al. Results of bladder-conserving treatment, consisting of brachytherapy combined with limited surgery and external beam radiotherapy, for patients with solitary T1-T3 bladder tumors less than 5 cm in diameter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):454–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.014
24. Koning C.C.E., Blank L.E.C.M., Koedooder C. et al. Brachytherapy after external beam radiotherapy and limited surgery preserves bladders for patients with solitary pT1-pT3 bladder tumors. *Ann Oncol* 2012;23(11):2948–53. DOI: 10.1093/annonc/mds126
25. Smits G.A.H.J., Van der Steen-Banasik E., Oosterveld B. et al. Minimal invasive surgery and brachytherapy as bladder preserving multimodality treatment in selected solitary MIBC. *Eur Urol Suppl* 2019;18(1):e814. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)30594-9
26. Van der Steen-Banasik E.M., Smits G.A.H.J., Oosterveld B.J. et al. The Curie-Da Vinci connection: 5-years' experience with laparoscopic (robot-assisted) implantation for high-dose-rate brachytherapy of solitary T2 bladder tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1439–42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.029
27. Bus S.J.E.A., Leus N.G., Oosterveld B.J. et al. An evaluation of our experience in position verification of catheters used for interstitial high-dose-rate brachytherapy of solitary bladder tumors. *Brachytherapy* 2018;17(1):24–30. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.01.013
28. Voskuilen C.S., Bosschieter J., van Werkhoven E. et al. Long-term survival and complications following bladder-preserving brachytherapy in patients with cT1-T2 bladder cancer. *Radiother Oncol* 2019;141:130–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.09.026
29. Van Onna I.E.W., Oddens J.R., Kok E.T. et al. External beam radiation therapy followed by interstitial radiotherapy with iridium-192 for solitary bladder tumours: results of 111 treated patients. *Eur Urol* 2009;56(1):113–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.043
30. Van der Steen-Banasik E., Ploeg M., Witjes J.A. et al. Brachytherapy *versus* cystectomy in solitary bladder cancer: A case control, multicentre, East-Netherlands study. *Radiother Oncol* 2009;93(2):352–357. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.020
31. Aluwini S., Van Rooij P.H.E., Kirkels W.J. et al. Bladder function preservation with brachytherapy, external beam radiation therapy, and limited surgery in bladder cancer patients: Long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.227
32. Krasnow R.E., Drumm M., Roberts H.J. et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol* 2017;72(1):54–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.002
33. Han B., Liang S., Jing Y. et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by preoperative intra-arterial chemotherapy and transurethral resection. *Med Oncol* 2014;31(4):912. DOI: 10.1007/s12032-014-0912-9
34. Mak R.H., Hunt D., Shipley W.U. et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3801–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.5548
35. Pieters B.R., Van der Steen-Banasik E., Smits G.A. et al. GEC-ESTRO/ACROP recommendations for performing bladder-sparing treatment with brachytherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;122(3):340–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.022
36. Richtlijn Blaascarcinoom Nederlandstalige samenvatting van de EAU guidelines on bladder cancer. Available at: <http://www.nvu.nl>

Вклад авторов

И.Н. Заборский, К.Н. Сафиуллин, Е.И. Смоленов, Е.О. Щукина, В.С. Чайков, А.В. Троянов, И.О. Деметьев: сбор и обработка материала, написание текста статьи;

О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ полученных данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.N. Zaborskiy, K.N. Safiullin, E.I. Smolenov, E.O. Shchukina, V.S. Chaykov, A.V. Troyanov, I.O. Dementiev: collection and processing of material, article writing;

O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of the data obtained, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Заборский / I.N. Zaborskiy: <https://orcid.org/0000-0001-598-8268>

К.Н. Сафиуллин / K.N. Safiullin: <https://orcid.org/0000-0002-3029-9213>

Е.И. Смоленов / E.I. Smolenov: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

Е.О. Щукина / E.O. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>

В.С. Чайков / V.S. Chaykov: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>

А.В. Троянов / A.V. Troyanov: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>

И.О. Деметьев / I.O. Dementiev: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>

О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-001-7689-6032>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.06.2024. Принята к публикации: 03.07.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 25.06.2024. Accepted for publication: 03.07.2024. Published online: 00.00.0000.

Злокачественные новообразования мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью

А.Л. Чернышова^{1,2}, В.А. Мосеев³, А.А. Чернышков^{1,2}, В.А. Маркович¹, Ю.М. Трущук¹, О.С. Диль^{1,2},
А.Е. Чернышова⁴, Я.И. Архипова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

³ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063 Томск, ул. И. Черных, 96;

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

Контакты: Александр Алексеевич Чернышков a.cherniackow@yandex.ru

Злокачественные новообразования мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью, встречаются крайне редко и занимают небольшую долю в общей структуре онкологических патологий у беременных, составляя менее 1 %, при этом рак мочевыводящих путей, ассоциированный с беременностью, протекает по-разному. Рак мочевого пузыря в целом не обладает агрессивными характеристиками, в отличие от рака почек, поэтому его обнаружение и своевременно начатое лечение связаны с благоприятными исходами как для матери, так и для плода. Рак почки, напротив, способен к молниеносному течению, обладает большей способностью к раннему метастазированию и способен в короткие сроки привести к летальному исходу. В статье представлены клинические наблюдения за пациентками с различными локализациями злокачественных новообразований мочевыводящих путей, показаны трудности диагностики, особенности клинического течения, лечения и прогнозирования у данной категории больных. Наглядно показано, что лечение и акушерская тактика в каждом отдельном случае должны быть персонализированными, с привлечением большой мультидисциплинарной команды специалистов, имеющих опыт работы с данной категорией больных.

Ключевые слова: рак, почка, мочевой пузырь, мочеточник, беременность, диагностика, лечение, прогноз

Для цитирования: Чернышова А.Л., Мосеев В.А., Чернышков А.А. и др. Злокачественные новообразования мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью. Онкоурология 2024;20(2):148–56.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-148-156>

Malignant tumors of the urinary system associated with pregnancy

A.L. Chernyshova^{1,2}, V.A. Moseev³, A.A. Chernyackov^{1,2}, V.A. Markovich¹, Yu.M. Trushchuk¹, O.S. Dil^{1,2}, A.E. Chernyshova⁴,
Ya.I. Arkhipova¹

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

²E.N. Meshalkin National Medical Research Center; Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

³Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 Chernykh St., 634063 Tomsk, Russia;

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

Contacts: Alexander Alekseevich Chernyackov a.cherniackow@yandex.ru

Malignant neoplasms of the urinary system associated with pregnancy are extremely rare and occupy a small part in the overall structure of oncological pathologies in pregnant women and account for less than 1 %, while urinary tract cancer associated with pregnancy proceeds differently. Bladder cancer in general does not have aggressive characteristics, unlike kidney cancer, so its detection and timely treatment is associated with favorable outcomes for both mother and fetus. Kidney cancer, on the contrary, is capable of a lightning-fast course, has a greater ability to metastasize

early and can cause death in a short period of time. The article presents clinical observations of patients with various locations of malignant neoplasms of the urinary tract, shows the difficulties of diagnosis, features of the clinical course, treatment and prognosis in this category of patients. It is clearly shown that treatment and obstetric tactics in each individual case should be personalized and involve a large multidisciplinary team of specialists with experience working with this category of patients.

Keywords: cancer, kidney, bladder, ureter, pregnancy, diagnosis, treatment, prognosis

For citation: Chernyshova A.L., Moseev V.A., Chernyackov A.A. et al. Malignant tumors of the urinary system associated with pregnancy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):148–56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-148-156>

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) мочевыделительной системы, ассоциированные с беременностью, встречаются крайне редко и занимают небольшую долю в общей структуре онкологических патологий у беременных – менее 1 % [1, 2]. Тем не менее, несмотря на малое распространение, они являются серьезной медицинской проблемой. Это обусловлено несколькими факторами: непосредственной близостью к репродуктивным органам, в частности беременной матке, а вследствие этого и сложностью проведения хирургических вмешательств, скрытым или зачастую бессимптомным течением.

По данным литературы, среди женщин наиболее частым ЗНО мочевыделительной системы является рак почки (РП). Более чем за 60 лет описано около 40 клинических случаев РП, ассоциированного с беременностью. Второе ранговое место принадлежит раку мочевого пузыря (РМП). Для того же временного периода зарегистрировано около 30 клинических случаев [3]. Что касается остальных локализаций уротелиального тракта, то на текущий момент не описано ни одного случая рака уретры и мочеточников в период гестации.

Таким образом, РП является самой распространенной урологической опухолью, ассоциированной с беременностью [4]. Его распространенность в России продолжает увеличиваться с каждым годом. Если в 2011 г. численность пациентов с данной патологией составляла 78,5 на 100 тыс. населения, то в 2021 г. – 132,8 [5].

Было выявлено несколько факторов риска, способствующих развитию РП. Некоторые из этих факторов риска не поддаются модификации, например возраст. Однако существуют также модифицируемые факторы риска: ожирение, курение и артериальная гипертензия [6]. Ожирение традиционно считается значимым фактором риска развития многих патологий, в том числе ЗНО почек. В проспективном исследовании VITAL, проведенном L. Macleod и соавт., у лиц с морбидным ожирением (индекс массы тела 35 кг/м² и выше) риск развития почечно-клеточного рака (ПКР) был повышен на 71 % по сравнению с лицами с нормальной массой тела (индекс массы тела ниже 25 кг/м²) [7].

Предполагается, что репродуктивные и гормональные факторы во время беременности также могут способствовать развитию РП, хотя точные механизмы, лежащие в основе этого процесса, до конца не изучены.

Период беременности характеризуется повышенным уровнем прогестерона и эстрогена. В когортных исследованиях продемонстрирована отрицательная связь акушерского паритета с риском развития РП [8]. Женщины, перенесшие гистерэктомию с придатками в анамнезе и, соответственно, вступившие в менопаузу в раннем возрасте, имели повышенный риск развития РП по сравнению с женщинами с сохранным маточно-овариальным комплексом (отношение риска 1,42; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,00). Женщины с естественным возрастом наступления менопаузы от 45 до 49 лет по сравнению с теми, у кого начало менопаузы пришлось на 50–54 года, имели также повышенный риск развития РП (ОР 1,61; 95 % ДИ 1,10–2,35). Риск развития РП был незначительно и статистически значимо повышен у рожениц с тремя и более детьми и возрастом при первых родах до 25 лет по сравнению с нерожавшими женщинами (ОР 1,36; 95 % ДИ 0,84–2,20). Не наблюдалось связи возраста наступления менархе с риском развития ПКР, с использованием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии [8].

Во время беременности в почках происходят значительные физиологические изменения. Например, скорость клубочковой фильтрации и поток почечной плазмы увеличиваются примерно на 50 и 80 % соответственно по сравнению с уровнями до беременности. При этом распространенным явлением может быть физиологический гидронефроз, вызванный задержкой жидкости. Кроме того, ренин-ангиотензин-альдостероновая система подвергается усиленной регуляции [9]. Предполагается, что полиморфизм гена ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет роль в повышенном риске канцерогенеза почек и развитии РП. Анатомические изменения в почках во время беременности также могут способствовать окислительному стрессу и воспалению нефронов. Кроме того, гормоны непосредственно или через факторы роста могут действовать как промоторы злокачественных

изменений, стимулируя пролиферацию почечных клеток. В целом эти изменения могут сделать нефроны более уязвимыми к циркулирующим канцерогенам [10].

H. Guan и соавт. опубликовали в 2013 г. обширную работу, в которой раскрыты эпидемиологические и патофизиологические аспекты РП. Результаты этого исследования показали, что число родоразрешений прямо пропорционально риску развития РП. В целом риск развития РП увеличился на 23 % среди групп населения, у которых когда-либо в анамнезе было родоразрешение. Кроме того, при детальном анализе риск развития РП имел кумулятивный эффект – увеличение на 8 % на каждое последующее рождение ребенка [11].

Клиническая картина ЗНО почек, ассоциированных с беременностью, обычно бессимптомна, и часто опухоль обнаруживается случайно во время рутинного ультразвукового исследования (УЗИ). В случаях, когда присутствуют симптомы, боль в боку является основной жалобой, связанной с клиническими проявлениями РП. При клиническом обследовании за этим могут последовать гематурия и артериальная гипертензия. Классическая триада боли, пальпируемого образования и гематурии встречается реже и, как правило, возникает только на поздних стадиях заболевания [12]. Важно понимать, что симптомы могут быть схожи с нормальными физиологическими изменениями и нарушениями, связанными с беременностью.

Выбор методов визуализации во время беременности, как правило, ограничен. У небеременных пациенток диагноз ПКР обычно ставится с помощью УЗИ с последующей компьютерной томографией (КТ) для дальнейшей оценки локальной инвазивности опухоли, поражения лимфатических узлов и обнаружения отдаленных метастазов. Для точного стадирования проводится КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастированием. Однако из-за потенциально-го тератогенного воздействия ионизирующего излучения, получаемого при КТ, ее применения во время беременности избегают. Поэтому методами выбора являются УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) без контрастирования из-за способности гадолиния проникать через гематоплацентарный барьер и малой изученности влияния на плод контрастов на его основе [13].

Общепринято, что если РП диагностирован в течение I триместра, операцию не следует откладывать, несмотря на потенциальный риск самопроизвольного аборта или врожденных аномалий. В случаях, когда данная онкологическая патология выявляется на ранних сроках беременности, прерывание беременности также может быть предложенным вариантом с целью расширить возможности лечебных мероприятий для пациентки. Тема хирургического вмешательства во время II триместра беременности остается предметом споров. Некоторые авторы не рекомендуют хирургическое

вмешательство в этот период, ссылаясь на риск сокращений матки, выкидыша и гипотензии из-за интраоперационного кровотечения. Такие осложнения могут препятствовать маточно-плацентарной перфузии и приводить к дистрессу плода. Следовательно, операция может быть отложена до 28-й недели беременности, чтобы обеспечить созревание легких плода [14]. Однако интересно, что в большинстве описанных в литературе случаев хирургическая резекция или нефрэктомия были проведены во II триместре. Некоторые эксперты предполагают, что II триместр является оптимальным временем для операции, поскольку риск прерывания беременности и преждевременных родов возрастает по мере прогрессирования беременности [9]. Объем оперативного вмешательства остается предметом дискуссии и решается индивидуально в каждом конкретном клиническом случае с учетом стадии, гистологических особенностей опухоли, соматического статуса пациентки, срока беременности. При опухолях стадии T1 рекомендуется выполнить резекцию почки, в то время как при опухолях стадии T2 и больших размеров рекомендуется радикальная нефрэктомия. Эти процедуры могут проводиться с использованием различных методов, включая открытый, лапароскопический или роботизированный подходы [15].

Прогноз в отношении этой группы пациенток весьма противоречив. В целом достаточное количество случаев, описанных в литературе, демонстрирует благоприятное течение заболевания в период беременности. Отдаленные онкологические результаты являются обнадеживающими. Тем не менее существуют и отрицательные примеры – случаи с обширной диссеминацией и рецидивами в различные сроки, характеризующиеся летальным исходом. Не удалось найти ни единого факта, свидетельствующего о летальном исходе для плода как в зарубежной, так и отечественной литературе [16, 17]. Клинические случаи применения иммунотаргетной терапии при РП в период гестации единичны, так как применение данной группы препаратов во время беременности крайне не рекомендовано ввиду недостаточности информации о влиянии их на плод. Однако существует и успешный случай применения иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб) при диссеминированном ПКР [18].

Злокачественные новообразования мочевого пузыря (МП) представляют собой 8-й по распространенности тип рака у женщин. Ежегодно регистрируется около 550 тыс. новых случаев по всему миру. Средний возраст женщины на момент постановки диагноза обычно составляет от 65 до 70 лет. Уровень смертности среди женщин варьируется от 0,5 до 4 случаев на 100 тыс. ежегодно [19]. Статистические данные в России отличаются незначительно. В 2021 г. зарегистрировано 13 139 новых случаев ЗНО МП. Если рассматривать показатель распространенности РМП на 100 тыс. населения России, то одно-

значно прослеживается отрицательная динамика. Так, в 2011 г. данный показатель составлял 58,4 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. – 80,0 [5].

Рак мочевого пузыря, несомненно, связан с курением и профессиональным воздействием определенных химических веществ [20]. Около 40 % случаев РМП связаны с употреблением табака. Риск развития РМП прямо пропорционален интенсивности курения. Кроме того, обнаружено, что длительное пассивное курение также увеличивает риск развития РМП у некурящих людей [21]. Сообщается также и о других факторах риска, таких как хроническое воспаление мочевыводящих путей, применение циклофосамида, воздействие лучевой терапии.

Особый интерес представляет опубликованный Х. Хи и соавт. метаанализ, основанный на 7 проспективных исследованиях. Выяснилось, что риск развития РМП, в отличие от РП, достоверно повышен в группе нерожавших женщин по сравнению с рожавшими. Менопауза также является неблагоприятным фактором в отношении данной патологии. Любопытно, что никакой связи между применением заместительной гормональной терапии и развитием ЗНО МП не наблюдалось [22]. Ранний возраст наступления менопаузы был связан с более высоким риском развития РМП в нескольких когортных исследованиях [23, 24]. Рассматривая более детально взаимосвязь паритета и риска развития РМП, можно отметить отсутствие тенденции к снижению риска с увеличением числа родов. Данное обстоятельство наводит на мысль о присутствии порогового эффекта, достигаемого после первых родов [24]. У беременных женщин наблюдается резкое повышение уровней эстрогена и прогестерона, однако точные механизмы, посредством которых эстроген и прогестерон влияют на риск развития РМП в течение всей жизни, остаются неясными. К. Нoffman и соавт. обнаружили, что ралоксифен ингибирует рост клеток РМП посредством зависимой от рецептора эстрогена индукции апоптоза и ингибирования пролиферации [25]. Было также показано, что альфа-рецептор эстрогена (ER α) играет защитную роль при РМП посредством передачи сигналов circ_0023642/miR-490-5p/EGFR [26].

В литературе описано не так много случаев сочетания РМП и беременности. В большинстве своем данная патология в период гестации протекает достаточно благоприятно [27–31]. Единственным симптомом, заставляющим обратиться к врачу, является макрогематурия, которую, однако, зачастую связывают с беременностью, а не с онкологическим заболеванием. Тем не менее существуют и данные, свидетельствующие о негативном влиянии беременности на данную онкологическую патологию [32, 33].

Близость мочевыводящих путей к репродуктивным органам женщины и непосредственно к беременной матке вызывает определенные сложности для диагно-

стики РМП. Основной проблемой является оценка общих симптомов. Как уже замечено, практически во всех описанных клинических случаях присутствовала макрогематурия. Данный симптом, как известно, не является патогномичным для опухолей мочевыводящего тракта и может быть ошибочно трактован как следствие физиологических изменений матки во время беременности, а также предрасположенности женщины к урологическим заболеваниям в период гестации. Поэтому практикующие врачи зачастую ошибочно назначают терапию по поводу цистита, пиелонефрита, не прибегая к детальному обследованию беременной, что является фатальной ошибкой. Также клиницистов должны насторожить рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, резистентные к различным линиям терапии [34, 35]. Ряд затруднений возникает также и на этапе диагностических обследований. Как известно, «золотым стандартом» в диагностике, к примеру, патологии МП является цистоскопия. Однако это инвазивный метод, сопровождающийся некоторыми побочными эффектами. Помимо этого в конце III триместра проведение цистоскопии может быть технически невозможным в связи с низкой локализацией предлежащей части плода. Данное обстоятельство диктует необходимость использования альтернативных диагностических инструментов, одним из которых является КТ. Использование КТ подразумевает лучевую нагрузку, причем в данном случае нет возможности экранировать матку с развивающимся в ней плодом ввиду ее анатомической близости к МП. Вдобавок к этому для улучшения чувствительности данного метода рекомендуется использование внутривенного контрастирования, отношение к которому у акушеров-гинекологов крайне неоднозначное [36]. МРТ может быть альтернативным вариантом, поскольку она является безопасной в период беременности, но есть существенный момент. У медицинской общественности не сформировалось четкое мнение относительно использования парамагнетиков в период гестации. Это ограничение делает практикующих специалистов более консервативными в выборе диагностического метода. Именно поэтому для диагностики опухолей МП, как и в случае с почками, главным образом используется УЗИ [37].

Первоочередным моментом в лечении РМП, как и при других онкологических нозологиях, является баланс между оптимальным лечением матери с удовлетворительными онкологическими результатами и благополучием развивающегося плода. Химиотерапия, согласно современным исследованиям, применима только после I триместра [38–40]. Что касается оперативного лечения РМП, то выбор методики должен быть также индивидуализированным в каждом конкретном случае с учетом таких факторов, как гистологическая характеристика опухоли, срок гестации,

наличие сопутствующей патологии. При отсутствии мышечной инвазии ограничиваются выполнением трансуретральной резекции с последующим динамическим наблюдением каждые 3 мес. При выявлении инвазии в мышечный слой рекомендовано проведение нескольких курсов неoadьювантной химиотерапии в период беременности с последующей радикальной операцией после родоразрешения [20, 41]. После проведения оперативного вмешательства в определенном объеме дальнейшая тактика ведения пациентки решается на основании результатов планового морфологического исследования. Пациентки разделяются на группы риска. Так, женщины, находящиеся в группе низкого риска, должны быть под динамическим наблюдением врача-онкоуролога и им регулярно должна проводиться цистоскопия. Пациенткам группы высокого риска следует выполнять повторную операцию, а решение о лечении нужно принимать в соответствии с гистологическими данными [42].

Безопасность инстилляций БЦЖ (бациллы Кальметта—Герена) в настоящее время неясна, однако имеются сообщения об их применении во II триместре у пациентки с карциномой *in situ* [43]. Митомицин противопоказан в качестве внутривезикулярной терапии во время беременности из-за его тератогенного действия [44].

Выполнение симультанных оперативных вмешательств крайне не рекомендуется, так как это увеличивает риск кровотечения, учитывая близость анатомического расположения тазовых органов, физиологических изменений матки в период беременности и, соответственно, сложность выполнения цистэктомии [45–47]. Что касается отведения мочи после указанного вмешательства, следует отметить отсутствие конкретных рекомендаций, поэтому выбор той или иной методики остается за хирургом.

Представляем клинические случаи сочетания ЗНО мочевых путей (почки, мочеочника, МП) и беременности.

Клинический случай 1 (из архива заведующего отделением урологии Томской областной клинической больницы В.А. Мосеева)

Пациентка К., 33 лет, обратилась к врачу-урологу Томской областной клинической больницы (ОКБ) по направлению акушера-гинеколога Томского областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко» (ОПЦ). У пациентки на момент обращения имелась беременность 18 нед. При поступлении жалоб пациентка не предъявляла. Объемное образование левой почки было выявлено при обследовании и проведении планового скрининга беременных. Из анамнеза: беременность желанная, вторая, 2 года назад проводилось медикаментозное прерывание беременности мифепристоном.

Данные УЗИ органов брюшной полости и почек: объемное образование верхнесреднего сегмента левой почки

экстраренальное, с четким ровным контуром, гиперэхогенное, однородное, гиперваскулярное. Структура почечных синусов не изменена. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена.

Результат МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: объемное образование верхнего полюса левой почки до 95 мм в диаметре, оказывающее объемное воздействие на хвост поджелудочной железы и левый надпочечник, прилежит к селезенке, минимально смещает почку книзу, деформирует верхние отделы ЧЛС, признаков прорастания капсулы не выявлено. Правая почка без патологических изменений.

С учетом полученных данных было принято решение о проведении консилиума с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов, урологов, неонатологов, психотерапевтов в целях определения тактики в отношении пролонгирования беременности до получения результатов патоморфологического исследования удаленной по жизненным показаниям опухоли почки. Больная была информирована о необходимости оперативного лечения, о риске интраоперационных осложнений, в том числе о высоком риске геморрагических осложнений на фоне коагулопатии беременных, риске для плода, а также о высоком жизнеугрожающем риске прогрессирования онкологического процесса на фоне иммуносупрессии беременных.

В результате проведенного консилиума принято решение о хирургическом лечении по поводу опухоли почки, пролонгировании беременности с дальнейшим наблюдением за ее течением и состоянием больной.

Было проведено хирургическое лечение в объеме: нефрэктомия слева. В положении больной на правом боку по X межреберью, без вскрытия плевральной полости, осуществлен доступ в левое забрюшинное пространство. Паранефральная клетчатка выражена незначительно, не изменена. Тупым и острым путем выделены нижний и средний сегменты почки по передней поверхности. Весь верхний полюс почки занимает опухоль до 10 см в диаметре. Пальпаторная ревизия почечной вены — тромб не определяется. Увеличенных лимфатических узлов в воротах почки и парааортально не определяется. По передней поверхности выделена почечная ножка, наложены зажимы, отсечена и перевязана. Левая почка полностью выделена из паранефральной клетчатки. Перевязан и отсечен мочеочник. Почка удалена. Признаков инвазии опухолевого процесса за фиброзную капсулу нет. Надпочечник макроскопически не изменен. Макропрепарат: почка 17 × 10 см, в верхнем полюсе опухолевый узел, с четкими границами, размером 10 × 10 см, на разрезе — однородная бесструктурная ткань темно-коричневого цвета (рис. 1).

Гистологическое заключение: хромоподобная почечная карцинома левой почки с прорастанием в почечную паренхиму, ворота почки, с наличием в просвете сосудов ворот почки опухолевых клеток; С64.

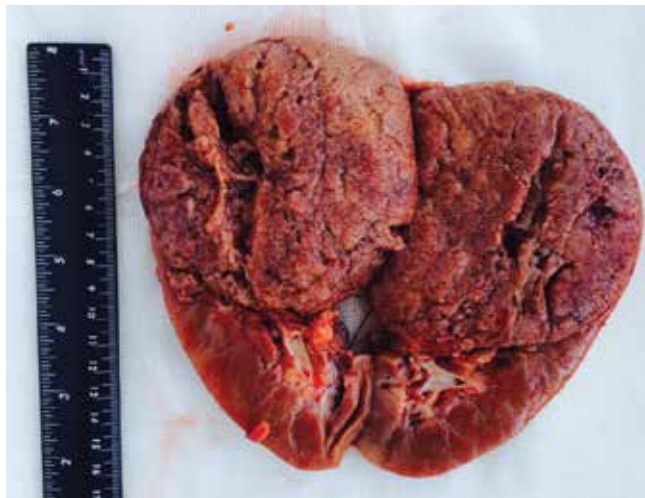


Рис. 1. Макропрепарат удаленной почки
Fig. 1. Gross specimen of a resected kidney

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Проведенное хирургическое лечение не повлияло на течение беременности. Родоразрешение было проведено в сроке 38 нед путем операции кесарева сечения по акушерским показаниям. Родилась живая здоровая девочка, масса при рождении 3600 г, по шкале Апгар 7–8 баллов.

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением. Период наблюдения составил 4 года. При контрольном обследовании данных, свидетельствующих о рецидиве опухолевого процесса, не получено. Ребенок растет и развивается без патологических отклонений.

Клинический случай 2 (из архива заведующего отделением урологии Томской областной клинической больницы В.А. Мосеева)

Пациентка С., 30 лет, обратилась к врачу-урологу ОКБ по направлению акушера-гинеколога ОПЦ с диагнозом: уrolитиаз. Почечная колика справа. Беременность 15 нед. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, недомогание, тошноту, рвоту до 3 раз в сутки, боли в области поясницы преимущественно справа, с иррадиацией в нижнюю конечность, с тенденцией к усилению в последние 2 нед, периодическое повышение температуры тела до 37,8 °С преимущественно в вечернее время.

Согласно данным анамнеза вышеперечисленные жалобы беспокоят около 2 мес, настоящая беременность желанная, в анамнезе 2 аборта. Гормональную терапию пациентка не принимала. Наследственный анамнез отягощен по линии отца — рак легкого.

В отделении урологии было проведено дообследование. При УЗИ выявлены признаки нарушения оттока мочи справа, в общем анализе мочи — эритроцитурия. В целях восстановления оттока мочи, предупреждения гнойно-

деструктивных осложнений по абсолютным показаниям пациентке проведено оперативное пособие в объеме катетеризации правой почки. Согласно протоколу операции слизистая оболочка и полость МП не изменены, устья мочеточников расположены в типичном месте, щелевидные. Справа из устья четкого сброса мочи не определялось, около устья фиксирован сгусток крови. В правое устье беспрепятственно проведен мочеточниковый катетер № 6 на 27 см. Получен сброс мочи редкими каплями.

С учетом клинических данных и данных дообследования для уточнения причины и уровня обструкции мочевого тракта, оценки содержимого ЧЛС через 7 дней пациентке проведено плановое хирургическое вмешательство под внутривенным наркозом, доступ трансуретральный в модифицированном литотомическом положении: уретеропиелоскопия справа, биопсия правого мочеточника, установка стента-катетера внутреннего дренирования в правую почку. Описание операции: по катетеру введен эндоскоп и проведен ретроградно с минимальной ирригацией под контролем эндовидео: в верхней трети мочеточника визуализируются множественные разнокалиберные сгустки крови и фибрина, в лоханке — застойная моча с гемолизированной кровью, сгустки крови «старые», диффузные кровоизлияния на слизистой ЧЛС и наложения фибрина. Конкремент достоверно не обнаружен. Выполнена биопсия слизистой оболочки мочеточника. В полостную систему почки установлен стент-катетер внутреннего дренирования № 4,7 (30 см) типа «двойной свиной хвост».

Послеоперационный период протекал гладко, болевой синдром купировался, температурная реакция не отмечалась.

Проведена магнитно-резонансная урография: верхний полюс правой почки на уровне средней трети тела L1, левой — на уровне средней трети тела Th12. Контурные ровные, четкие. Дифференциация коркового и мозгового вещества сохранена. Структурные изменения со стороны паренхимы почек не выявлены. ЧЛС не расширена. На уровне ворот правой почки определяется мягкотканное образование с достаточно четким контуром, размером 27 × 14 × 27 мм (поперечный × переднезадний × вертикальный). При внутривенном контрастировании отмечается равномерное накопление парамагнетика. Надпочечники расположены обычно, Y-образной формы. В размерах не увеличены, без узловых образований. Контурные ровные, четкие. Заключение: очаговое образование в проекции ворот почки справа. Заключение УЗИ плода: беременность 17 нед.

Через 2 нед было получено гистологическое заключение биопсии слизистой оболочки мочеточника: мелкие фрагменты переходноклеточной опухоли с увеличением мелких слоев клеток. На светооптическом уровне нельзя исключить высокодифференцированную переходноклеточную карциному; категория 5; С66.

С учетом полученных данных был проведен консилиум на базе ОПЦ с участием врачей-онкологов. Рассматри-

вался вопрос о целесообразности прерывания беременности, по согласованию с пациенткой и ее родственниками принято решение об интраамниальном прерывании беременности, которое было проведено на базе ОКБ.

Пациентка получила курс комбинированного лечения по радикальной программе на базе Томского областного онкологического диспансера. Хирургический компонент включал радикальную нефруретерэктомию с резекцией устья мочеточника справа. По данным планового гистологического исследования: high-grade папиллярный уротелиальный рак верхней трети мочеточника с прорастанием за пределы мышечного слоя. Лимфатические узлы интактны, pT3N0. Затем по решению врачебного консилиума пациентке было назначено адъювантное химиотерапевтическое лечение по схеме гемцитабин + цисплатин в объеме 6 курсов.

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением в Томском областном онкологическом диспансере. Длительность наблюдения составляет 6 лет. Данных, свидетельствующих о прогрессировании, не выявлено.

Анализируя представленный клинический случай, важно отметить, что выбор тактики лечения проводился в ходе консилиума специалистов акушеров-гинекологов, онкоурологов, неонатологов и психотерапевта. В данном случае тактика лечения (прерывание беременности) определялась с учетом пожеланий пациентки и ее семьи. В случае настойчивого желания пациентки сохранить беременность возможно было проведение курсов полихимиотерапии во время беременности и хирургического лечения после родоразрешения.

Клинический случай 3 (из архива заведующего отделением урологии Томской областной клинической больницы В.А. Мосеева)

Пациентка Т., 33 лет, обратилась в ОКБ по направлению акушера-гинеколога женской консультации № 3 г. Томска, где наблюдалась по поводу беременности. На момент обращения у пациентки была беременность 21 нед. Жалоб пациентка не предъявляла, но при прохождении планового скрининга по данным УЗИ было выявлено объемное образование МП в проекции устья правого мочеточника 25 × 16 мм, на тонком основании с кровотоком при цветовом доплеровском картировании. Из анамнеза: у пациентки хронический цистит, обострения наблюдались примерно 2–3 раза в год. Гинекологический паритет: беременности — 4, роды — 1, аборт — 2, выкидыши — 0. Гормональную терапию не получала. Наследственный анамнез отягощен по линии матери — рак легкого.

Пациентка была госпитализирована в урологическое отделение ОКБ. Принято решение о проведении урете-

роцистоскопии, трансуретральной биопсии МП в целях патоморфологической верификации опухолевого процесса и определения возможности и тактики вынашивания беременности.

Хирургическое вмешательство проводилось под внутривенным наркозом, положение на операционном столе — модифицированное, литотомическое. При осмотре выявлено: МП деформирован беременной маткой, по задней стенке МП, примерно на середине расстояния от шейки до верхушки, чуть справа от средней линии выявлено новообразование по типу «цветной капусты» до 2 см в максимальном измерении на ножке (до 3–4 мм), контактно кровоточит. Новообразования других локализаций не выявлены. Опухоль резецирована в биполярном режиме у основания ножки, отправлена на морфологическое исследование. Дополнительно проведена вапоризация стенки пузыря с основанием опухоли и коагуляция слизистой по периферии. Гистологическое заключение: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома МП, low grade.

На базе ОПЦ был проведен консилиум с участием врачей акушеров-гинекологов, онкологов, неонатологов, психотерапевта. С учетом срока беременности, наличия онкологического процесса, настойчивого желания пациентки принято решение о сохранении беременности, вынашивании до 38 нед, с последующим лечением при необходимости и динамическим наблюдением в онкологическом учреждении.

В результате в запланированные сроки родилась девочка, масса при рождении составила 3200 г, по шкале Апгар 7–9 баллов.

В настоящее время длительность динамического наблюдения за пациенткой составляет 1 год, признаков прогрессирования процесса нет. Ребенок растет и развивается без патологических отклонений.

Заключение

Таким образом, хочется отметить, что рак мочевыводящих путей, ассоциированный с беременностью, протекает по-разному. РМП в целом не обладает агрессивными характеристиками, в отличие от рака почек, поэтому его обнаружение и своевременное начатое лечение связаны с благоприятными исходами как для матери, так и для плода. РП, напротив, может обладать молниеносным течением, большей способностью к раннему метастазированию и способен в короткие сроки привести к летальному исходу.

Тем не менее в случаях и той, и другой локализации лечение и акушерская тактика должны быть персонализированными, с привлечением большой мультидисциплинарной команды специалистов, имеющих опыт работы с данной категорией больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cottreau C.M., Dashevsky I., Andrade S.E. et al. Pregnancy-Associated Cancer: A U.S. Population-Based Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28(2):250–7. DOI: 10.1089/jwh.2018.6962
- Metcalfe A., Cairncross Z.F., Friedenreich C.M. et al. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(6):3100. DOI: 10.3390/ijerph18063100
- Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
- Caglayan A., Rabbani R.D., Sanchez E. et al. Gestational renal cell cancer – an update. *Anticancer Res* 2023;43(9):3871–80. DOI: 10.21873/anticancerres.16574
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C. et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol* 2020;11(3):79–87. DOI: 10.14740/wjon1279
- Macleod L.C., Hotaling J.M., Wright J.L. et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol* 2013;190(5):1657–61. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.130
- Schouten L.J., Van De Pol J., Kviatkovsky M.J., Van Den Brandt P.A. Reproductive and external hormonal factors and the risk of renal cell cancer in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiol* 2022;79:102171. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102171
- Cheung K.L., Lafayette R.A. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):209–14. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.01.012
- Deckers I.A., van den Brandt P.A., van Engeland M. et al. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and fluid. *Int J Cancer* 2015;136(5):1104–16. DOI: 10.1002/ijc.29060
- Guan H.B., Wu Q.J., Gong T.T. Parity and kidney cancer risk: evidence from epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(12):2345–53. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0759-T
- Khaled H., Lahloubi N.A., Rashad N. Review on renal cell carcinoma and pregnancy: A challenging situation. *J Adv Res* 2016;7(4):575–80. DOI: 10.1016/j.jare.2016.03.007
- Jain C. ACOG committee opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):186–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003049
- Berczi C., Flasko T. Renal tumor in pregnancy: a case report and review of the literature. *Urol Int* 2017;99(3):367–9. DOI: 10.1159/000437337
- Ball E., Waters N., Cooper N. et al. Evidence-based guideline on laparoscopy in pregnancy: Commissioned by the British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE) endorsed by the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). *Facts Views Vis Obgyn* 2019;11(1):5–25.
- Франк М.А., Петров Д.В., Гайтова М.Р. и др. Рак почки у беременных (анализ клинических случаев). *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;(2). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-pochki-u-beremennyh-analiz-klinicheskikh-sluchaev> (дата обращения 30.10.2023). Frank M.A., Petrov D.V., Gaitova M.R. Kidney cancer in pregnant women (clinical cases). *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2013;(2). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-pochki-u-beremennyh-analiz-klinicheskikh-sluchaev> (accessed: 30.10.2023) (In Russ.).
- Caglayan A., Rabbani R.D., Sanchez E. et al. Gestational renal cell cancer – an update. *Anticancer Res* 2023;43(9):3871–80. DOI: 10.21873/anticancerres.16574
- Zambrana F., Barbancho C., Huelves M. et al. Successful pregnancy and cancer outcomes with ipilimumab and nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *J Immunother* 2023;46(1):27–8. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000448
- Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A.L.M. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol* 2020;38(8):1895–904. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4
- Campbell S.C., Eltmore J.G., Givens J. Screening for bladder cancer-literature review current through: www.UPTODATE.com. Sep 15, 2020.
- Jubber I., Ong S., Bukavina L. et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol* 2023;84(2):176–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.029
- Xu X., Mo Q., Shen H. et al. Reproductive and hormonal factors and bladder cancer risk: a prospective study and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;12(14):14691–8. DOI: 10.18632/aging.103523
- Abufaraj M., Shariat S., Moschini M. et al. The impact of hormones and reproductive factors on the risk of bladder cancer in women: results from the Nurses’ Health Study and Nurses’ Health Study II. *Int J Epidemiol* 2020;49(2):599–607. DOI: 10.1093/ije/dy264
- Kabat G.C., Kim M.Y., Luo J. et al. Menstrual and reproductive factors and exogenous hormone use and risk of transitional cell bladder cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(5):409–16. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32835f3ba3
- Hoffman K.L., Lerner S.P., Smith C.L. Raloxifene inhibits growth of RT4 urothelial carcinoma cells via estrogen receptor-dependent induction of apoptosis and inhibition of proliferation. *Horm Cancer* 2013;4(1):24–35. DOI: 10.1007/s12672-012-0123-9
- Wu L., Zhang M., Qi L. et al. ER α -mediated alterations in circ_0023642 and miR-490-5p signaling suppress bladder cancer invasion. *Cell Death Dis* 2019;10(9):635. DOI: 10.1038/s41419-019-1827-3
- Muezzinoglu T., Inceboz U., Baytur Y., Nese N. Bladder carcinoma in pregnancy: unusual cause for frequent urinary tract infection – case report. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(4):833–4. DOI: 10.1007/s00404-012-2552-7
- Tyagi S., Nelivigi G., Bhagat S. Management of Bladder Cancer in the Second Trimester of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69(Suppl. 1):20–3. DOI: 10.1007/s13224-018-1142-4
- Rojas P.A., González C., Mendez G.P. et al. Bladder squamous cell carcinoma in a pregnant woman: case report and review of the literature. *BMC Urol* 2021;21(1):4. DOI: 10.1186/s12894-020-00772-6
- Singh G., Chawla S., Nandy P., Rajput M. A large bladder tumor during pregnancy: twin challenge. *J Urol Surg* 2022;9:146–9. DOI: 10.4274/jus.galenos.2022.2021.0074
- Singh V., Kumar M., Singh U. et al. Bladder carcinoma with life threatening hematuria during pregnancy: a therapeutic challenge bladder carcinoma & pregnancy. *Clin Case Rep Int* 2022;6:1260.
- Alleemudder D.I., Alleemudder A.I., Harry D., Fountain S. Bladder squamous cell carcinoma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2016;36(3):388–9. DOI: 10.3109/01443615.2015.1085844
- Church E., Dieh A. A rare case of aggressive squamous cell carcinoma of the bladder in pregnancy. *Obstet Med* 2013;6(4):182–3. DOI: 10.1258/om.2012.120021
- DeSouza K., Chowdhury S., Hughes S. Prompt diagnosis key in bladder cancer. *Practitioner* 2014; 258(1767):23–7, 3.
- Bayne C.E., Farah D., Herbst K.W., Hsieh M.H. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2018;36(8):1181–90. DOI: 10.1007/s00345-018-2257-z.

36. Galgano S.J., Porter K.K., Burgan C., Rais-Bahrami S. The role of imaging in bladder cancer diagnosis and staging. *Diagnostics* (Basel) 2020;16(9):703. DOI: 10.3390/diagnostics10090703
37. Gharibvand M.M., Kazemi M., Motamedfar A. et al. The role of ultrasound in diagnosis and evaluation of bladder tumors. *J Family Med Prim Care* 2017;6(4):840–3. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_186_17
38. De Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K. et al. International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19(3):337–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7
39. Wolters V., Heimovaara J., Maggen C. et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(3):314–22. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001776
40. Esposito S., Tenconi R., Preti V. et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine* (Baltimore) 2016;95(38):e4899. DOI: 10.1097/MD.0000000000004899
41. Maggen C., Linssen J., Gziri M.M. et al. Renal and bladder cancer during pregnancy: a review of 47 cases and literature-based recommendations for management. *Urology* 2021;151:118–28. DOI: 10.1016/j.urology.2020.08.084
42. Rojas P.A., González C., Mendez G.P. et al. Bladder squamous cell carcinoma in a pregnant woman: case report and review of the literature. *BMC Urol* 2021;21(1):4. DOI: 10.1186/s12894-020-00772-6
43. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
44. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of approaches to surgical treatment volume selection in patients with cervical cancer (the role of sentinel lymph node examination). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;62(6):807–11. (In Russ.).
45. Khochikar M.V. Management of urological cancers during pregnancy. *Nat Rev Urol* 2010;7(4):195–05. DOI: 10.1038/nrurol.2010.25
46. Flaig T.W., Spiess P.E., Agarwal N. et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(3):329–54. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0011
47. Alleemudder D.I., Alleemudder A.I., Harry D., Fountain S. Bladder squamous cell carcinoma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2016;36(3):388–9. DOI: 10.3109/01443615.2015.1085844

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: работа с литературой, написание статьи;
В.А. Мосеев: написание статьи, внесение критически ценных замечаний, предоставление клинических случаев;
А.А. Черняков, А.Е. Чернышова: поиск и анализ источников литературы, перевод статей, написание статьи;
В.А. Маркович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, предоставление клинических случаев;
Ю.М. Трушук: поиск и анализ источников литературы, перевод статей;
О.С. Диль: курация больных, написание статьи;
Я.И. Архипова: поиск и анализ источников литературы, перевод статей, курация больных.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: literature analysis, article writing;
V.A. Moseev: article writing, critically important comments, submission of clinical cases;
A.A. Chernyackov, A.E. Chernyshova: search and analysis of literature sources, translation of the literature, article writing;
V.A. Markovich: critical revision with introduction of valuable intellectual contents, submission of clinical cases;
Yu.M. Trushchuk: search and analysis of literature sources, translation of the literature;
O.S. Dil': patient management, article writing;
Ya.I. Arkhipova: search and analysis of literature sources, translation of the literature, patient management.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
А.А. Черняков / A.A. Chernyackov: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>
В.А. Маркович / V.A. Markovich: <https://orcid.org/0000-0002-7599-1211>
Ю.М. Трушук / Yu.M. Trushchuk: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>
О.С. Диль / O.S. Dil': <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>
Я.И. Архипова / Ya.I. Arkhipova: <https://orcid.org/0009-0002-1062-7344>

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. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 25.11.2023. **Принята к публикации:** 03.07.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 25.11.2023. **Accepted for publication:** 03.07.2024. **Published online:** 00.00.0000.

Евгению Ивановичу Копыльцову – 60 лет

21 июня 2024 г. исполнилось 60 лет Евгению Ивановичу Копыльцову, кандидату медицинских наук, заслуженному врачу Российской Федерации.

Евгений Иванович в 1987 г. окончил Омский государственный медицинский институт им. М.И. Калинина по специальности «лечебное дело», в 1988 г. поступил в интернатуру по специальности «хирургия». С 1988 г. работал врачом-онкологом урологического отделения Областного онкологического диспансера, а с 2003 г. был назначен заведующим урологическим отделением.

Евгений Иванович является высококвалифицированным специалистом, имеет сертификаты и высшие квалификационные категории по специальностям «онкология» и «урология», обладает большими теоретическими знаниями и прекрасно владеет всеми практическими навыками. В 2002 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическая тактика при лечении больных с распространенными формами рака почки».

За период работы Евгением Ивановичем выполнено более 5000 операций различной сложности. При его непосредственном участии разработаны и успешно применяются передовые методы лечения онкологических больных (эндоскопические, высокотехнологичные и др.).

Евгений Иванович Копыльцов выполняет сложные операции на органах мочеполовой системы,



забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза. Под его руководством внедрен ряд передовых технологий: эндолумбальная гормональная терапия распространенного рака предстательной железы, выполнение расширенных операций при распространенном раке почки, включая наличие опухолезого тромбоза нижней полой вены, выполнение кишечных пластик после оргауноносящих операций при раке мочевого пузыря и кишки, применение современных таргетных препаратов.

По результатам работы Е.И. Копыльцова оформлено 6 патентов и 10 рационализаторских предложений на инновационные технологии в диагностике и лечении пациентов со злокачественными новообразованиями. С его участием разработана, внедрена и выполняется региональная программа

ранней диагностики рака предстательной железы «Оказание специализированной медицинской помощи мужскому населению Омской области – «Урологическое здоровье мужчины» в рамках Губернаторской программы «Региональный проект «Онкология» на 2011–2015 годы». Результатом выполнения мероприятий программы в 2011–2013 гг. явилось трехкратное увеличение выявления рака предстательной железы на ранних стадиях и двукратное сокращение случаев запущенных форм злокачественного новообразования предстательной железы.

Евгений Иванович Копыльцов все поставленные задачи выполняет на высоком профессиональном уровне, характеризуется как специалист с высокой квалификацией в области урологии, хирургии и онкологии, способный взять на себя ответственность в принятии решений. В 2005 г. ему вручен диплом «Лучший врач Омской области». В 2007 г. присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации». Он награжден медалью «За высокие достижения» (2014), Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения Омской области» (2024).

Евгений Иванович является членом Европейской ассоциации урологов и Председателем регионального Бюро Российского общества онкоурологов.

Искренне поздравляем Евгения Ивановича с юбилеем и желаем крепкого здоровья, профессионального долголетия и успехов!

Валерию Ивановичу Широколаду – 60 лет

10 марта 2024 г. исполнилось 60 лет Валерию Ивановичу Широколаду, доктору медицинских наук, заслуженному врачу Российской Федерации, заведующему онкоурологическим отделением Московской городской онкологической больницы № 62.

Валерий Иванович родился в 1964 г. в Омске. После окончания средней школы в 1981 г. поступил на лечебный факультет Омского государственного медицинского института им. М.И. Калинина. После окончания в 1987 г. института обучался в интернатуре по специальности «хирургия» на базе Омской областной клинической больницы.

С 1988 г. В.И. Широколад становится врачом-ординатором урологического отделения Омского областного онкологического диспансера. В тот период времени на становление и последующий профессиональный рост молодого амбициозного специалиста, а затем и ученого значительное влияние оказал профессор Г.П. Колесников, возглавлявший урологическое отделение. Валерий Иванович в течение 10 лет совмещал основную трудовую деятельность с работой врача-хирурга по оказанию неотложной помощи в медико-санитарной части № 11 г. Омска, что способствовало всестороннему развитию молодого врача.

В 1997 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оптимизация результатов отведения мочи в кишку на протяжении после удаления



мочевого пузыря». В 1998 г. ему была присвоена высшая квалификационная категория по онкологии.

В 1998 г. В.И. Широколад назначен заведующим урологическим отделением Омского областного клинического онкологического диспансера, которое было удостоено статуса межрегионального отделения онкоурологии Сибири и Дальнего Востока.

Валерий Иванович в 1998–2003 гг. по совместительству занимался преподавательской деятельностью в качестве ассистента кафедры онкологии Омской государственной медицинской академии, избирался председателем Омского областного общества урологов.

В 2002 г. В.И. Широколад в возрасте 38 лет защитил докторскую диссертацию на тему «Хирургическая реабилитация больных местнораспространенными опухолями органов малого таза».

С 2003 г. Валерий Иванович – сотрудник хирургического отделения Онкологического клинического диспансера № 1 г. Москвы, где он занимался лечением пациентов с онкоурологическими заболеваниями. С 2005 г. В.И. Широколад возглавляет онкоурологическое отделение Московской городской онкологической больницы № 62 (МГОб № 62). Под его руководством проведена реорганизация работы онкоурологического отделения, увеличен штат сотрудников, расширен коечный фонд (с 30 до 52 коек), появилась возможность выполнять хирургические вмешательства одновременно в 3 операционных. Оснащение отделения современным оборудованием позволило внедрить в повседневную практику лапароскопические операции при онкоурологических заболеваниях, фотодинамическую терапию при опухолях мочевого пузыря. В последние годы стали выполняться уретеропиелоскопии, малоинвазивные вмешательства при опухолях верхних мочевых путей.

В работе онкоурологического отделения, возглавляемого В.И. Широколадом, значительное внимание уделяется вопросам реабилитации пациентов после нефрэктомии и резекции почки, радикальной простатэктомии, цистэктомии, что позволяет повысить качество жизни больных данной категории, обеспечить достойный уровень социальной, а в отдельных случаях и трудовой адаптации. Взаимодействие с онкоурологическими подразделе-

ниями центров амбулаторной онкологической помощи МГОБ № 62 обеспечивает преемственность в обследовании, лечении и реабилитации пациентов в рамках внедренного в Москве нового стандарта оказания онкологической помощи с использованием единой цифровой платформы городского здравоохранения. В настоящее время урологическое отделение МГОБ № 62 представляет собой сплоченный коллектив увлеченных единомышленников.

В 2008 г. В.И. Широкоградом была опубликована монография «Хирургическое лечение местнораспространенных опухолей органов малого таза», в которой систематизированы имеющиеся в России и за рубежом сведения в отношении опухолей данной локализации, начиная с вопросов терминологии и актуальности проблемы, включая особенности диагностики и заканчивая применяемыми методами

лечения, реабилитации. Валерий Иванович – автор раздела «Терапия и ошибки в лечении рака почки» монографии «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок» под редакцией профессора И.Г. Русакова и профессора В.И. Борисова (2014 г.).

За большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу Валерию Ивановичу Широкограду в 2020 г. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Валерий Иванович является членом правления Российского общества онкоурологов (РООУ) и председателем регионального отделения РООУ в Московской области, активным участником Российского общества урологов. Благодаря организаторскому таланту В.И. Широкограда с 2012 г. на базе МГОБ № 62 регулярно проводятся конференции по актуальным проблемам диагностики

и лечения онкоурологических заболеваний. В 2024 г. в МГОБ № 62 по его инициативе создана межклиническая группа, в рамках которой происходит обмен опытом врачей различных специальностей, занимающихся диагностикой, лечением и реабилитацией пациентов с местнораспространенными опухолями малого таза. С 2020 г. он является наставником в Школе практической онкологии им. Андрея Павленко.

Под руководством Валерия Ивановича защищены 2 кандидатские диссертации, в настоящее время выполняются диссертационные работы, связанные с решением актуальных вопросов диагностики, лечения и реабилитации больных с опухолями почек, предстательной железы и мочевого пузыря. В.И. Широкоград – автор 11 патентов на изобретения и 18 рационализаторских предложений, им опубликовано более 230 статей.

*Поздравляем Валерия Ивановича с юбилеем, желаем крепкого здоровья,
новых научных достижений, творческих успехов
и постоянного научного поиска!*